# ALLEGATO I

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec).

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.

*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (FlexTouch).

Soluzione neutra, limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tresiba è un'insulina basale da somministrare per via sottocutanea una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina degludec, è espressa in unità (U). Una (1) unità (U) di insulina degludec corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana e a 1 unità di insulina glargine o a 1 unità di insulina detemir.

In pazienti con diabete mellito di tipo 2, Tresiba può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1).

Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere combinato a un'insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale.

Il dosaggio di Tresiba deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno.

Come per tutti i medicinali insulinici, un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

*Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL*

Tresiba è disponibile in due dosaggi. La dose necessaria è misurata per entrambi in unità. Gli incrementi, comunque, differiscono nei due dosaggi di Tresiba.

- Una dose da 1 a 80 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba 100 unità/mL con incrementi di 1 unità.
- Una dose da 2 a 160 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba 200 unità/mL con incrementi di 2 unità. La dose è fornita in metà del volume di 100 unità/mL di insulina basale.

Il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e **non** deve essere fatta alcuna conversione della dose nel trasferimento del paziente al nuovo dosaggio.

*Flessibilità degli orari di somministrazione*

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra.

I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.

*Inizio del trattamento*

*Pazienti con diabete mellito di tipo 2*
La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 1*
Tresiba deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali.

*Trasferimento da altri medicinali insulinici*

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti. Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione rapida/breve o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 2*
Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 1*
Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale con successivi aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con diabete di tipo 1 che passano dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano $HbA_{1c}$ < 8,0% al momento del passaggio, la dose di Tresiba deve essere determinata su base individuale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose seguita da un aggiustamento posologico individuale sulla base della risposta glicemica.

*Uso di Tresiba in combinazione con gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con diabete mellito di tipo 2*

Quando si aggiunge Tresiba agli agonisti del recettore del GLP-1, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità seguita da aggiustamenti della dose individuali.

Quando si aggiungono gli agonisti del recettore del GLP-1 a Tresiba, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Tresiba per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente.

Popolazioni particolari

*Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Tresiba può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale ed epatica*

Tresiba può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*

Tresiba può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Tresiba, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Tresiba è esclusivamente per uso sottocutaneo.

Tresiba non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie.
Tresiba non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento.
Tresiba non deve essere usato nei microinfusori.

Tresiba è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia.

Tresiba è fornito in una penna preriempita (FlexTouch) progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist. La penna preriempita da 100 unità/mL eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del

paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).
Nei bambini, deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di dosi di insulina (in particolare nei regimi basale/bolus) con l'assunzione di cibo e l'attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia.
I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia (ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata) devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Come per tutte le altre insuline basali, l'effetto prolungato di Tresiba può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

Iperglicemia

In situazioni di grave iperglicemia si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida.

Una posologia inadeguata e/o l'interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Anche l'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico.

I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo, marca o produttore di insulina deve essere effettuato sotto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Tresiba in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Disturbi oculari

L'intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali dei due diversi dosaggi di Tresiba così come con altri medicinali insulinici.

I pazienti devono controllare visivamente le unità sul contatore della dose della penna. Pertanto si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto / assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico

Medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore GLP-1, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità.

In generale, si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba durante l'allattamento. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma.

Non è noto se l'insulina degludec sia escreta nel latte materno. Non si ritiene che l'insulina degludec possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti.

Fertilità

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 e < 1/10); non comune (≥ 1/1.000 e < 1/100); raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza |
| --- | --- |
| Disturbi del sistema immunitario | *Raro* - Ipersensibilità |
| | *Raro* - Orticaria |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | *Molto comune* - Ipoglicemia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | *Non comune* - Lipodistrofia |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | *Comune* - Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | *Non comune* - Edema periferico |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Disturbi del sistema immunitario*

Con i preparati insulinici possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali.

Con Tresiba sono state riferite raramente ipersensibilità (manifestata sotto forma di gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito) e orticaria.

*Ipoglicemia*

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un

danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*

La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

*Reazioni nel sito di iniezione*

Si sono verificate reazioni nel sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) in pazienti trattati con Tresiba. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

Popolazione pediatrica

Tresiba è stato somministrato a bambini e adolescenti fino a 18 anni per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio clinico a lungo termine in bambini da 1 a meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina; tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata.
Codice ATC: A10AE06.

Meccanismo d'azione

L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Effetti farmacodinamici

Tresiba è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile di Tresiba (vedere Figura 1). Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Tresiba, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}/AUC_{GIR,totale,SS} = 0,5$)

**Figura 1 Profili del tasso di infusione del glucosio, smoothed, steady state - Profili medi 0-24 ore - IDeg 100 unità/mL 0,6 unità/kg - Sperimentazione 1987**

La durata di azione di Tresiba supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico.

Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose.

L'azione ipoglicemizzante dell'insulina degludec allo steady state mostra una variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore in termini di coefficienti di variazione (CV) per l'effetto ipoglicemizzante in 0-24 ore ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) e 2-24 ore ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$) rispetto all'insulina glargine, vedere Tabella 1.

**Tabella 1 Variabilità intra-paziente da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante di Tresiba e dell'insulina glargine allo steady state in pazienti con diabete mellito di tipo 1**

| | Insulina degludec (N26) (CV%) | Insulina glargine (N27) (CV%) |
|---|---|---|
| Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante durante un intervallo di somministrazione ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) | 20 | 82 |
| Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante da 2-24 ore ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$) | 22 | 92 |

CV: coefficiente di variazione intra-paziente in %
SS: steady state
$AUC_{GIR,2\text{-}24h}$: effetto metabolico nelle ultime 22 ore di intervallo di somministrazione (ovvero non influenzato da insulina EV durante il periodo di clamp glicemico di run-in)

L'effetto ipoglicemizzante totale di Tresiba aumenta in modo lineare con l'incremento delle dosi.

L'effetto ipoglicemizzante totale è sovrapponibile per Tresiba 100 unità/mL e 200 unità/mL dopo la somministrazione delle stesse dosi dei due prodotti.

Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacodinamica di Tresiba tra i pazienti anziani e adulti più giovani.

Efficacia clinica e sicurezza

Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4275 pazienti sono stati trattati con Tresiba (1102 con diabete mellito di tipo 1 e 3173 con diabete mellito di tipo 2).

L'effetto di Tresiba è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 3), in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2, Tabella 4) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2, Tabella 5) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili (Tabella 6); la riduzione dell'$HbA_{1c}$ dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine) in tutte le sperimentazioni. Tresiba è risultato superiore in modo statisticamente significativo rispetto alla sitagliptina nella riduzione dell'$HbA_{1c,}$, mentre i miglioramenti dell'$HbA_{1c}$ sono risultati non inferiori confrontati con le altre insuline (Tabella 5).

In una meta-analisi pianificata in modo prospettico su sette studi confermatori treat-to-target, condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, Tresiba è risultato superiore rispetto all'insulina glargine (somministrata secondo indicazioni) in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia confermati emersi durante il trattamento (portando ad un beneficio nel diabete mellito di tipo 2, vedere Tabella 2) e di episodi di ipoglicemia notturna confermata. La riduzione di ipoglicemia è stata raggiunta ad un più basso livello di FPG con Tresiba che con insulina glargine.

**Tabella 2 Esiti della meta-analisi sull'ipoglicemia**

| Rapporto stimato del rischio tra trattamenti (insulina degludec/insulina glargine) | Ipoglicemia confermata[a] Totale | Notturna |
|---|---|---|
| Diabete mellito di tipo 1 + tipo 2 (raggruppati) | 0,91* | 0,74* |
| Periodo di mantenimento [b] | 0,84* | 0,68* |
| Pazienti geriatrici ≥ 65 anni | 0,82 | 0,65* |
| Diabete mellito di tipo 1 | 1,10 | 0,83 |
| Periodo di mantenimento [b] | 1,02 | 0,75* |
| Diabete mellito di tipo 2 | 0,83* | 0,68* |
| Periodo di mantenimento [b] | 0,75* | 0,62* |
| Terapia con solo insulina basale in soggetti non trattati precedentemente con l'insulina | 0,83* | 0,64* |

*Statisticamente significativo [a] L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino. [b] Episodi dalla settimana 16.

Non vi è sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Tresiba.

**Tabella 3 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1**

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[1]** | **Detemir[1]** |
| **N** | **472** | **157** | **302** | **153** |
| **$HbA_{1c}$**(%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,3 | 7,3 | 7,3 | 7,3 |
| Variazione media | -0,40 | -0,39 | -0,73 | -0,65 |
| | *Differenza: -0,01 [-0,14; 0,11]* | | *Differenza: -0,09 [-0,23; 0,05]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,8 | 8,3 | 7,3 | 8,9 |
| Variazione media | -1,27 | -1,39 | -2,60 | -0,62 |
| | *Differenza: -0,33 [-1,03; 0,36]* | | *Differenza: -1,66 [-2,37; -0,95]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Grave | 0,21 | 0,16 | 0,31 | 0,39 |
| Confermata[2] | 42,54 | 40,18 | 45,83 | 45,69 |
| | *Rapporto: 1,07 [0,89; 1,28]* | | *Rapporto: 0,98 [0,80; 1,20]* | |
| Notturna confermata[2] | 4,41 | 5,86 | 4,14 | 5,93 |
| | *Rapporto: 0,75 [0,59; 0,96]* | | *Rapporto: 0,66 [0,49; 0,88]* | |

1 In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale
2 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 4 Risultati delle sperimentazioni cliniche su insulina naïve nel diabete mellito di tipo 2 (inizio del trattamento con insulina)**

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** |
| **N** | **773** | **257** | **228** | **229** |
| **$HbA_{1c}$**(%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,1 | 7,0 | 7,0 | 6,9 |
| Variazione media | -1,06 | -1,19 | -1,30 | -1,32 |
| | *Differenza: 0,09 [-0,04; 0,22]* | | *Differenza: 0,04 [-0,11; 0,19]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 5,9 | 6,4 | 5,9 | 6,3 |
| Variazione media | -3,76 | -3,30 | -3,70 | -3,38 |
| | *Differenza: -0,43 [-0,74; -0,13]* | | *Differenza: -0,42 [-0,78; -0,06]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Grave | 0 | 0,02 | 0 | 0 |
| Confermata[2] | 1,52 | 1,85 | 1,22 | 1,42 |
| | *Rapporto: 0,82 [0,64; 1,04]* | | *Rapporto: 0,86 [0,58; 1,28]* | |
| Notturna confermata[2] | 0,25 | 0,39 | 0,18 | 0,28 |
| | *Rapporto: 0,64 [0,42; 0,98]* | | *Rapporto: 0,64 [0,30; 1,37]* | |

1 Regime una volta al giorno + metformina ± inibitore della DPP-4

2 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 5 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2: a sinistra-precedenti utilizzatori di insulina basale, a destra – insulina naïve**

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[2]** | **Sitagliptina[2]** |
| **N** | **744** | **248** | **225** | **222** |
| **$HbA_{1c}$**(%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,1 | 7,1 | 7,2 | 7,7 |
| Variazione media | -1,17 | -1,29 | -1,56 | -1,22 |
| | *Differenza: 0,08 [-0,05; 0,21]* | | *Differenza: -0,43 [-0,61; -0,24]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 6,8 | 7,1 | 6,2 | 8,5 |
| Variazione media | -2,44 | -2,14 | -3,22 | -1,39 |
| | *Differenza: -0,29 [-0,65; 0,06]* | | *Differenza: -2,17 [-2,59; -1,74]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Ipoglicemia grave | 0,06 | 0,05 | 0,01 | 0 |
| Confermata[3] | 11,09 | 13,63 | 3,07 | 1,26 |
| | *Rapporto: 0,82 [0,69; 0,99]* | | *Rapporto: 3,81 [2,40; 6,05]* | |
| Notturna confermata[3] | 1,39 | 1,84 | 0,52 | 0,30 |
| | *Rapporto: 0,75 [0,58; 0,99]* | | *Rapporto: 1,93 [0,90; 4,10]* | |

1 Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale ± metformina ± pioglitazone
2 Regime una volta al giorno ± metformina SU/glinide ± pioglitazone
3 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 6 Risultati di una sperimentazione clinica nel diabete mellito di tipo 2 con dose flessibile di Tresiba**

| | 26 settimane di trattamento | | |
|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Tresiba Flex[2]** | **Insulina glargine[3]** |
| **N** | **228** | **229** | **230** |
| **HbA1c(%)** | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,3 | 7,2 | 7,1 |
| Variazione media | -1,07 | -1,28 | -1,26 |
| | *Differenza: -0,13 [-0,29; 0,03]* [5] | | *Differenza: 0,04 [-0,12; 0,20]* |
| **FPG (mmol/l)** | | | |
| Fine della sperimentazione | 5,8 | 5,8 | 6,2 |
| Variazione media dal basale | -2,91 | -3,15 | -2,78 |
| | *Differenza: 0,05 [-0,45; -0,35]* [5] | | *Differenza: -0,42 [-0,82; -0,02]* |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | |
| Grave | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Confermata[4] | 3,63 | 3,64 | 3,48 |
| | *Rapporto: 1,10 [0,79; 1,52]* [6] | | *Rapporto: 1,03 [0,75; 1,40]* |
| Notturna confermata[4] | 0,56 | 0,63 | 0,75 |
| | *Rapporto: 1,18 [0,66; 2,12]* [6] | | *Rapporto: 0,77 [0,44; 1,35]* |

1 Regime una volta al giorno (con il pasto principale della sera) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4
2 Regime una volta al giorno flessibile (intervalli di circa 8-40 ore tra le dosi) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.
3 Regime una volta al giorno + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4
4 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.
5 La differenza è per Tresiba Flex – Tresiba
6 Il rapporto è per Tresiba Flex/Tresiba.

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con Tresiba (insulina degludec) in combinazione con metformina, ha raggiunto un target di $HbA_{1c}$ < 7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di $HbA_{1c}$ (medie stimate di -0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (medie stimate di -3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto

all’aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

Popolazione pediatrica

L’Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Tresiba in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1 e bambini dalla nascita a meno di 10 anni di età con diabete mellito di tipo 2 con la motivazione che la malattia o la condizione per cui è inteso questo medicinale specifico non si manifesta nel sottogruppo pediatrico specificato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

L’efficacia e la sicurezza di Tresiba in bambini e adolescenti con il diabete mellito di tipo 1, sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato 1:1, per un periodo di 26 settimane (n=350), seguito da un periodo di estensione di 26 settimane (n=280). Tra i pazienti del braccio con Tresiba sono stati inclusi 43 bambini da 1–5 anni, 70 bambini dai 6–11 anni e 61 adolescenti da 12–17 anni. Tresiba somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di $HbA_{1c}$ alla settimana 52 e una maggiore riduzione di FPG dal baseline rispetto all’insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno. Questo è stato ottenuto con dosi giornaliere di Tresiba più basse del 30% rispetto a insulina detemir. I tassi (eventi per paziente – anno di esposizione) di ipoglicemia grave (definizione ISPAD; 0,51 vs 0,33), ipoglicemia confermata (57,71 vs 54,05) e ipoglicemia notturna confermata (6,03 vs 7,60) sono stati paragonabili tra Tresiba e insulina detemir. In entrambi i bracci di trattamento, i bambini di età tra 6–11 anni hanno avuto un tasso numericamente più alto di ipoglicemia confermata rispetto agli altri gruppi di età. E’ stato osservato un tasso numericamente più alto di ipoglicemia grave in bambini di età tra 6–11 anni trattati con Tresiba. Il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente più basso per Tresiba rispetto ad insulina detemir, rispettivamente 0,68 e 1,09. Non è stato identificato alcun problema di sicurezza con Tresiba, per quanto riguarda le reazioni avverse e i parametri standard di sicurezza. Lo sviluppo di anticorpi è stato scarso e non ha avuto alcun impatto clinico. I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di pazienti adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l’utilizzo di Tresiba in pazienti adolescenti con il diabete mellito di tipo 2.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l’iniezione sottocutanea, si formano multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo.I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione.

Le concentrazioni sieriche allo steady state si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Tresiba.

Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l’esposizione dell’insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra $AUC_{GIR,0-12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ era di 0,5.

Distribuzione

L’affinità dell’insulina degludec per l’albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano.

Biotrasformazione

La degradazione dell’insulina degludec è simile a quella dell’insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Tresiba è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita di Tresiba è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose.

Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale. Nel confronto diretto, i requisiti di bioequivalenza sono soddisfatti per Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL (in base a $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ e $C_{max,IDeg,SS}$).

Sesso

Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Tresiba.

Pazienti anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (1-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono allo steady state paragonabili con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1. L'esposizione totale dopo una dose singola è stata, tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di *studi farmacologici di sicurezza*, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è simile a quello dell'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Acetato di zinco
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Tresiba possono causare degradazione dell'insulina degludec.

Tresiba non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con qualsiasi altro medicinale.

## 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura: il prodotto può essere conservato per un massimo di 8 settimane. Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo uso:
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.
Non congelare.
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta:
Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene.

Confezione da 1(con o senza aghi), 5 (senza aghi) penne preriempite o confezione multipla contenente 10 (2 confezioni x 5) (senza aghi) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita (FlexTouch) è progettata per essere usata con gli aghi per iniezione NovoFine/NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.
Eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità. Seguire le istruzioni che accompagnano la penna preriempita.

La penna pre-riempita (FlexTouch) è ad uso personale. La penna preriempita non deve essere riempita nuovamente.

Tresiba non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore.

Se Tresiba è stato congelato non deve essere utilizzato.

Il paziente deve gettare l’ago dopo ogni iniezione.

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

# 7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd

Danimarca

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002
EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004
EU/1/12/807/005

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 200 unità di insulina degludec* (equivalente a 7,32 mg di insulina degludec).

Una penna preriempita 600 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.

*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (FlexTouch).

Soluzione, neutra limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall’età di 1 anno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tresiba è un’insulina basale da somministrare per via sottocutanea una volta al giorno in qualsiasi momento della giornata, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La potenza degli analoghi dell’insulina, compresa l’insulina degludec, è espressa in unità (U). Una (1) unità (U) di insulina degludec corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana e a 1 unità di insulina glargine o a 1 unità di insulina detemir.

In pazienti con diabete mellito di tipo 2, Tresiba può essere somministrato da solo, o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1e insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1).

Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere combinato a un’insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale.

Il dosaggio di Tresiba deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno.

Come per tutti i medicinali insulinici, un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

*Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL*

Tresiba è disponibile in due dosaggi. La dose necessaria è misurata per entrambi in unità. Gli incrementi, comunque, differiscono nei due dosaggi di Tresiba.
- Una dose da 1 a 80 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba 100 unità/mL con incrementi di 1 unità.
- Una dose da 2 a 160 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba 200 unità/mL con incrementi di 2 unità. La dose è fornita in metà del volume di 100 unità/mL di insulina basale.

Il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e **non** deve essere fatta alcuna conversione della dose nel trasferimento del paziente al nuovo dosaggio.

*Flessibilità degli orari di somministrazione*

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra.

I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.

*Inizio del trattamento*

*Pazienti con diabete mellito di tipo 2*
La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 1*
Tresiba deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali.

*Trasferimento da altri medicinali insulinici*

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti. Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione rapida/breve o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 2*
Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 1*
Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale con successivi aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con diabete di tipo 1 che passano dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano $HbA_{1c}$ < 8,0% al momento del passaggio, la dose di Tresiba deve essere determinata su base individuale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose seguita da un aggiustamento posologico individuale sulla base della risposta glicemica.

*Uso di Tresiba in combinazione con gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con diabete mellito di tipo 2*

Quando si aggiunge Tresiba agli agonisti del recettore del GLP-1, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità seguita da aggiustamenti della dose individuali.

Quando si aggiungono gli agonisti del recettore del GLP-1 a Tresiba, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Tresiba per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente.

Popolazioni particolari

*Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Tresiba può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale ed epatica*

Tresiba può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*

Tresiba può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Tresiba, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Tresiba è esclusivamente per uso sottocutaneo.

Tresiba non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie.
Tresiba non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento.
Tresiba non deve essere usato nei microinfusori.

Tresiba è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia.

Tresiba è fornito in una penna preriempita (FlexTouch) progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist. La penna preriempita da 200 unità/mL eroga 2-160 unità con incrementi di 2 unità.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L’ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).
Nei bambini deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di di dosi di insulina (in particolare nei regimi basale/bolus) con l’assunzione di cibo e l’attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia.
I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia (ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata) devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L’insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l’ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Come per tutte le altre insuline basali, l’effetto prolungato di Tresiba può ritardare il recupero dall’ipoglicemia.

Iperglicemia

In situazioni di grave iperglicemia si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida.

Una posologia inadeguata e/o l’interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Anche l’insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico.

I primi sintomi dell’iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell’arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo, marca o produttore di insulina deve essere effettuato sotto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l’uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Tresiba in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Disturbi oculari

L’intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l’etichetta dell’insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali dei due diversi dosaggi di Tresiba così come con altri

medicinali insulinici.

I pazienti devono controllare visivamente le unità sul contatore della dose della penna. Pertanto si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto / assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico

Medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore GLP-1, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità.

In generale, si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba durante l'allattamento. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma.

Non è noto se l'insulina degludec sia escreta nel latte materno. Non si ritiene che l'insulina degludec possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti.

Fertilità

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 e < 1/10); non comune (≥ 1/1.000 e < 1/100); raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | *Raro* - Ipersensibilità |
| | *Raro* - Orticaria |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | *Molto comune* - Ipoglicemia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | *Non comune* - Lipodistrofia |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | *Comune* - Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | *Non comune* - Edema periferico |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Disturbi del sistema immunitario*

Con i preparati insulinici possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali.

Con Tresiba sono state riferite raramente ipersensibilità (manifestata sotto forma di gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito) e orticaria.

*Ipoglicemia*

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida,

affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*

La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

*Reazioni nel sito di iniezione*

Si sono verificate reazioni nel sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) in pazienti trattati con Tresiba. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

*Popolazione pediatrica*

Tresiba è stato somministrato a bambini e adolescenti fino a 18 anni per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio clinico a lungo termine in bambini da 1 a meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina; tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata.
Codice ATC: A10AE06.

Meccanismo d'azione

L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Effetti farmacodinamici

Tresiba è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile di Tresiba (vedere Figura 1). Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Tresiba, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}/AUC_{GIR,totale,SS} = 0{,}5$).

**Figura 1 Profili del tasso di infusione del glucosio, smoothed, steady state - Profili medi 0-24 ore - IDeg 100 unità/mL 0,6 unità/kg - Sperimentazione 1987**

La durata di azione di Tresiba supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico.

Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose.

L'azione ipoglicemizzante dell'insulina degludec allo steady state mostra una variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore in termini di coefficienti di variazione (CV) per l'effetto ipoglicemizzante in 0-24 ore ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) e 2-24 ore ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$) rispetto all'insulina glargine, vedere Tabella 1.

**Tabella 1 Variabilità intra-paziente da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante di Tresiba e dell'insulina glargine allo steady state in pazienti con diabete mellito di tipo 1**

| | Insulina degludec (N26) (CV%) | Insulina glargine (N27) (CV%) |
|---|---|---|
| Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante durante un intervallo di somministrazione ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) | 20 | 82 |
| Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante da 2-24 ore ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$) | 22 | 92 |

CV: coefficiente di variazione intra-paziente in %
SS: steady state
$AUC_{GIR,2\text{-}24h}$: effetto metabolico nelle ultime 22 ore di intervallo di somministrazione (ovvero non influenzato da insulina EV durante il periodo di clamp glicemico di run-in).

L'effetto ipoglicemizzante totale di Tresiba aumenta in modo lineare con l'incremento delle dosi.

L'effetto ipoglicemizzante totale è sovrapponibile per Tresiba 100 unità/mL e 200 unità/mL dopo la somministrazione delle stesse dosi dei due prodotti.

Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacodinamica di Tresiba tra i pazienti anziani e adulti più giovani.

Efficacia clinica e sicurezza

Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4275 pazienti sono stati trattati con Tresiba (1102 con diabete mellito di tipo 1 e 3173 con diabete mellito di tipo 2). L'effetto di Tresiba è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 3), in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2, Tabella 4) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2, Tabella 5) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili (Tabella 6); e la riduzione dell'$HbA_{1c}$ dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine) in tutte le sperimentazioni. Tresiba è risultato superiore in modo statisticamente significativo rispetto alla sitagliptina nella riduzione dell'$HbA_{1c}$ mentre i miglioramenti nell'$HbA_{1c}$ sono risultati non inferiori confrontati con le altre insuline (Tabella 5).

In una meta-analisi pianificata in modo prospettico su sette studi confermatori treat-to-target, condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, Tresiba è risultato superiore rispetto all'insulina glargine (somministrata secondo indicazioni) in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia confermati emersi durante il trattamento (portando ad un beneficio nel diabete mellito di tipo 2, vedere Tabella 2) e di episodi di ipoglicemia notturna confermata. La riduzione di ipoglicemia è stata raggiunta ad un più basso livello di FPG con Tresiba che con insulina glargine.

**Tabella 2 Esiti della meta-analisi sull'ipoglicemia**

| Rapporto stimato del rischio tra trattamenti (insulina degludec/insulina glargine) | Ipoglicemia confermata[a] Totale | Notturna |
|---|---|---|
| Diabete mellito di tipo 1 + tipo 2 (raggruppati) | 0,91* | 0,74* |
| Periodo di mantenimento [b] | 0,84* | 0,68* |
| Pazienti geriatrici ≥ 65 anni | 0,82 | 0,65* |
| Diabete mellito di tipo 1 | 1,10 | 0,83 |
| Periodo di mantenimento [b] | 1,02 | 0,75* |
| Diabete mellito di tipo 2 | 0,83* | 0,68* |
| Periodo di mantenimento [b] | 0,75* | 0,62* |
| Terapia con solo insulina basale in soggetti non trattati precedentemente con l'insulina | 0,83* | 0,64* |

*Statisticamente significativo [a] L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino. [b] Episodi dalla settimana 16

Non vi è sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Tresiba.

**Tabella 3 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1**

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[1]** | **Detemir[1]** |
| **N** | **472** | **157** | **302** | **153** |
| **$HbA_{1c}$** (%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,3 | 7,3 | 7,3 | 7,3 |
| Variazione media | -0,40 | -0,39 | -0,73 | -0,65 |
| | *Differenza: -0,01 [-0,14; 0,11]* | | *Differenza: -0,09 [-0,23; 0,05]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,8 | 8,3 | 7,3 | 8,9 |
| Variazione media | -1,27 | -1,39 | -2,60 | -0,62 |
| | *Differenza: -0,33 [-1,03; 0,36]* | | *Differenza: -1,66 [-2,37; -0,95]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Grave | 0,21 | 0,16 | 0,31 | 0,39 |
| Confermata[2] | 42,54 | 40,18 | 45,83 | 45,69 |
| | *Rapporto: 1,07 [0,89; 1,28]* | | *Rapporto: 0,98 [0,80; 1,20]* | |
| Notturna confermata[2] | 4,41 | 5,86 | 4,14 | 5,93 |
| | *Rapporto: 0,75 [0,59; 0,96]* | | *Rapporto: 0,66 [0,49; 0,88]* | |

1 In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale
2 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 4 Risultati delle sperimentazioni cliniche su insulina naïve nel diabete mellito di tipo 2 (inizio del trattamento con insulina)**

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** |
| **N** | **773** | **257** | **228** | **229** |
| **$HbA_{1c}$** (%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,1 | 7,0 | 7,0 | 6,9 |
| Variazione media | -1,06 | -1,19 | -1,30 | -1,32 |
| | *Differenza: 0,09 [-0,04; 0,22]* | | *Differenza: 0,04 [-0,11; 0,19]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 5,9 | 6,4 | 5,9 | 6,3 |
| Variazione media | -3,76 | -3,30 | -3,70 | -3,38 |
| | *Differenza: -0,43 [-0,74; -0,13]* | | *Differenza: -0,42 [-0,78; -0,06]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Grave | 0 | 0,02 | 0 | 0 |
| Confermata[2] | 1,52 | 1,85 | 1,22 | 1,42 |
| | *Rapporto: 0,82 [0,64; 1,04]* | | *Rapporto: 0,86 [0,58; 1,28]* | |
| Notturna confermata[2] | 0,25 | 0,39 | 0,18 | 0,28 |
| | *Rapporto: 0,64 [0,42; 0,98]* | | *Rapporto: 0,64 [0,30; 1,37]* | |

1 Regime una volta al giorno + metformina ± inibitore della DPP-4

2 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

### Tabella 5 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2: a sinistra- precedenti utilizzatori di insulina basale, a destra – insulina naïve

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[2]** | **Sitagliptina[2]** |
| **N** | **744** | **248** | **225** | **222** |
| **$HbA_{1c}$**(%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,1 | 7,1 | 7,2 | 7,7 |
| Variazione media | -1,17 | -1,29 | -1,56 | -1,22 |
| | *Differenza: 0,08 [-0,05; 0,21]* | | *Differenza: -0,43 [-0,61; -0,24]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 6,8 | 7,1 | 6,2 | 8,5 |
| Variazione media | -2,44 | -2,14 | -3,22 | -1,39 |
| | *Differenza: -0,29 [-0,65; 0,06]* | | *Differenza: -2,17 [-2,59; -1,74]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Ipoglicemia grave | 0,06 | 0,05 | 0,01 | 0 |
| Confermata[3] | 11,09 | 13,63 | 3,07 | 1,26 |
| | *Rapporto: 0,82 [0,69; 0,99]* | | *Rapporto: 3,81 [2,40; 6,05]* | |
| Notturna confermata[3] | 1,39 | 1,84 | 0,52 | 0,30 |
| | *Rapporto: 0,75 [0,58; 0,99]* | | *Rapporto: 1,93 [0,90; 4,10]* | |

1 Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale ± metformina ± pioglitazone
2 Regime una volta al giorno ± metformina SU/glinide ± pioglitazone
3 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

### Tabella 6 Risultati di una sperimentazione clinica nel diabete mellito di tipo 2 con dose flessibile di Tresiba

| | 26 settimane di trattamento | | |
|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Tresiba Flex[2]** | **Insulina glargine[3]** |
| **N** | **228** | **229** | **230** |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,3 | 7,2 | 7,1 |
| Variazione media | -1,07 | -1,28 | -1,26 |
| | *Differenza: -0,13 [-0,29; 0,03][5]* | | *Differenza: 0,04 [-0,12; 0,20]* |
| **FPG (mmol/l)** | | | |
| Fine della sperimentazione | 5,8 | 5,8 | 6,2 |
| Variazione media dal basale | -2,91 | -3,15 | -2,78 |
| | *Differenza: 0,05 [-0,45; -0,35] [5]* | | *Differenza: -0,42 [-0,82; -0,02]* |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | |
| Grave | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Confermata[4] | 3,63 | 3,64 | 3,48 |
| | *Rapporto: 1,10 [0,79; 1,52][6]* | | *Rapporto: 1,03 [0,75; 1,40]* |
| Notturna confermata[4] | 0,56 | 0,63 | 0,75 |
| | *Rapporto: 1,18 [0,66; 2,12][6]* | | *Rapporto: 0,77 [0,44; 1,35]* |

1 Regime una volta al giorno (con il pasto principale della sera) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4
2 Regime una volta al giorno flessibile (intervalli di circa 8-40 ore tra le dosi) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.
3 Regime una volta al giorno + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.
4 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino
5 La differenza è per Tresiba Flex – Tresiba
6 Il rapporto è per Tresiba Flex/Tresiba.

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con Tresiba (insulina degludec) in combinazione con metformina, ha raggiunto un target di $HbA_{1c}$ < 7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nei pazienti trattati nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di $HbA_{1c}$ (medie stimate di -0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (medie stimate di -3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso

quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tresiba in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1 e bambini dalla nascita a meno di 10 anni di età con diabete mellito di tipo 2 con la motivazione che la malattia o la condizione per cui è inteso questo medicinale specifico non si manifesta nel sottogruppo pediatrico specificato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Tresiba in bambini e adolescenti con il diabete mellito di tipo 1, sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato 1:1, per un periodo di 26 settimane (n=350), seguito da un periodo di estensione di 26 settimane (n=280). Tra i pazienti del braccio con Tresiba sono stati inclusi 43 bambini da 1–5 anni, 70 bambini dai 6–11 anni e 61 adolescenti da 12–17 anni. Tresiba somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di $HbA_{1c}$ alla settimana 52 e una maggiore riduzione di FPG dal baseline rispetto all'insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno. Questo è stato ottenuto con dosi giornaliere di Tresiba più basse del 30% rispetto a insulina detemir. I tassi (eventi per paziente – anno di esposizione) di ipoglicemia grave (definizione ISPAD; 0,51 vs 0,33), ipoglicemia confermata (57,71 vs 54,05) e ipoglicemia notturna confermata (6,03 vs 7,60) sono stati paragonabili tra Tresiba e insulina detemir. In entrambi i bracci di trattamento, i bambini di età tra 6–11 anni hanno avuto un tasso numericamente più alto di ipoglicemia confermata rispetto agli altri gruppi di età. E' stato osservato un tasso numericamente più alto di ipoglicemia grave in bambini di età tra 6–11 anni trattati con Tresiba. Il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente più basso per Tresiba rispetto ad insulina detemir, rispettivamente 0,68 e 1,09. Non è stato identificato alcun problema di sicurezza con Tresiba, per quanto riguarda le reazioni avverse e i parametri standard di sicurezza. Lo sviluppo di anticorpi è stato scarso e non ha avuto alcun impatto clinico. I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di pazienti adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'utilizzo di Tresiba in pazienti adolescenti con il diabete mellito di tipo 2.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea, si formano multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione.

Le concentrazioni sieriche allo steady state si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Tresiba.

Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'esposizione dell'insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ era di 0,5.

Distribuzione

Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'esposizione dell'insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ era di 0,5.

L'affinità dell'insulina degludec per l'albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Tresiba è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita di Tresiba è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose.

Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale. Nel confronto diretto, i requisiti di bioequivalenza sono soddisfatti per Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL (in base a $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ e $C_{max,IDeg,SS}$).

Sesso

Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Tresiba.

Pazienti anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (1-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono allo steady state paragonabili con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1. L'esposizione totale dopo una dose singola è stata tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di *studi farmacologici di sicurezza*, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è simile a quello dell'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Acetato di zinco
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Tresiba possono causare degradazione dell'insulina degludec.

Tresiba non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con qualsiasi altro medicinale.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura: il prodotto può essere conservato per un massimo di 8 settimane. Non conservare sopra 30°C. Può essere consevato in frigorifero (2°C – 8°C).

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo uso:
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.
Non congelare.
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta:
Non conservare sopra 30°C. Può essere consevato in frigorifero (2°C – 8°C).
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene.

Confezione da 1 (con o senza aghi), 2 (senza aghi), 3 (senza aghi) penne preriempite o confezione multipla contenente 6 (2 confezioni x 3) (senza aghi) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita (FlexTouch) è progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine/NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.
Eroga 2-160 unità con incrementi di 2 unità. Seguire le istruzioni che accompagnano la penna preriempita.

Tresiba FlexTouch è ad uso personale. La penna preriempita non deve essere riempita nuovamente.

Tresiba non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore.

Se Tresiba è stato congelato non deve essere utilizzato.

Il paziente deve gettare l’ago dopo ogni iniezione.

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

## 7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec).

Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.

*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (Penfill).

Soluzione, neutra, limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tresiba è un'insulina basale da somministrare per via sottocutanea una volta al giorno in qualsiasi momento della giornata, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina degludec, è espressa in unità (U). Una (1) unità (U) di insulina degludec corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana e a 1 unità di insulina glargine o a 1 unità di insulina detemir.

In pazienti con diabete mellito di tipo 2, Tresiba può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1).

Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere combianto a un'insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale.

Il dosaggio di Tresiba deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno.

Come per tutti i medicinali insulinici, un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

*Flessibilità degli orari di somministrazione*

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra.

I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.

*Inizio del trattamento*

*Pazienti con diabete mellito di tipo 2*
La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 1*
Tresiba deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali.

*Trasferimento da altri medicinali insulinici*

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti. Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione rapida/breve o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 2*
Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

*Pazienti con diabete mellito di tipo 1*
Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale con successivi aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con diabete di tipo 1 che passano dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano $HbA_{1c}$ < 8,0% al momento del passaggio, la dose di Tresiba deve essere determinata su base individuale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose seguita da un aggiustamento posologico individuale sulla base della risposta glicemica.

*Uso di Tresiba in combinazione con gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con diabete mellito di tipo 2*

Quando si aggiunge Tresiba agli agonisti del recettore GLP-1, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità seguita da aggiustamenti della dose individuali.

Quando si aggiungono gli agonisti del recettore del GLP-1 a Tresiba, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Tresiba per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente.

Popolazioni particolari

*Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Tresiba può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale ed epatica*

Tresiba può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*

Tresiba può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Tresiba, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Tresiba è esclusivamente per uso sottocutaneo.

Tresiba non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie.
Tresiba non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento.
Tresiba non deve essere usato nei microinfusori.

Tresiba è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia.

Tresiba è fornito in una cartuccia (Penfill) progettata per essere usata con i dispositivi per la somministrazione di insulina della Novo Nordisk e gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).
Nei bambini, deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di dosi di insulina (in particolare nei regimi basale/bolus) con l'assunzione di cibo e l'attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia.
I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia (ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata) devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che

interessano la ghiandola surrenale, l’ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Come per tutte le altre insuline basali, l’effetto prolungato di Tresiba può ritardare il recupero dall’ipoglicemia.

Iperglicemia

In situazioni di grave iperglicemia si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida.

Una posologia inadeguata e/o l’interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Anche l’insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico.

I primi sintomi dell’iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell’arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo, marca o produttore di insulina deve essere effettuato sotto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l’uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Tresiba in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Disturbi oculari

L’intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l’etichetta dell’insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali dei due diversi dosaggi di Tresiba così come con altri medicinali insulinici.

I pazienti devono controllare visivamente le unità sul contatore della dose della penna. Pertanto si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto / assistenza di un'altra persona con una buona vista e che sia istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di

correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico

Medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore GLP-1, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità.

In generale, si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba durante l'allattamento. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma.

Non è noto se l'insulina degludec sia escreta nel latte materno. Non si ritiene che l'insulina degludec possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti.

Fertilità

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 e < 1/10); non comune (≥ 1/1.000 e < 1/100); raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | *Raro* - Ipersensibilità |
| | *Raro* - Orticaria |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | *Molto comune* - Ipoglicemia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | *Non comune* - Lipodistrofia |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | *Comune* - Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | *Non comune* - Edema periferico |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Disturbi del sistema immunitario*

Con i preparati insulinici possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali.

Con Tresiba sono state riferite raramente ipersensibilità (manifestata sotto forma di gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito) e orticaria.

*Ipoglicemia*

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*

La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

*Reazioni nel sito di iniezione*

Si sono verificate reazioni nel sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) in pazienti trattati con Tresiba. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

*Popolazione pediatrica*

Tresiba è stato somministrato a bambini e adolescenti fino a 18 anni per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio clinico a lungo termine in bambini da 1 a meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata.
Codice ATC: A10AE06.

Meccanismo d'azione

L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Effetti farmacodinamici

Tresiba è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile di Tresiba (vedere Figura 1). Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Tresiba, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,totale,SS} = 0,5$).

**Figura 1 Profili del tasso di infusione del glucosio, smoothed, steady state - Profili medi 0-24 ore - IDeg 100 unità/mL 0,6 unità/kg - Sperimentazione 1987**

La durata di azione di Tresiba supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico.

Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose.

L'azione ipoglicemizzante dell'insulina degludec allo steady state mostra una variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore in termini di coefficienti di variazione (CV) per l'effetto ipoglicemizzante in 0-24 ore ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) e 2-24 ore ($AUC_{GIR2-24h,SS}$) rispetto all'insulina glargine, vedere Tabella 1.

**Tabella 1 Variabilità intra-paziente da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante di Tresiba e dell'insulina glargine allo steady state in pazienti con diabete mellito di tipo 1**

| | Insulina degludec (N26) (CV%) | Insulina glargine (N27) (CV%) |
|---|---|---|
| Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante durante un intervallo di somministrazione ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) | 20 | 82 |
| Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante da 2-24 ore ($AUC_{GIR2-24h,SS}$) | 22 | 92 |

CV: coefficiente di variazione intra-paziente in %
SS: steady state
$AUC_{GIR,2-24h}$: effetto metabolico nelle ultime 22 ore di intervallo di somministrazione (ovvero non influenzato da insulina EV durante il periodo di clamp glicemico di run-in)

L'effetto ipoglicemizzante totale di Tresiba aumenta in modo lineare con l'incremento delle dosi.

Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacodinamica di Tresiba tra i pazienti anziani e adulti più giovani.

Efficacia clinica e sicurezza

Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4275 pazienti sono stati trattati con Tresiba (1102 con diabete mellito di tipo 1 e 3173 con diabete mellito di tipo 2).

L'effetto di Tresiba è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 3), in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2, Tabella 4) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2, Tabella 5) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili (Tabella 6); e la riduzione dell'$HbA_{1c}$ dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine) in tutte le sperimentazioni.Tresiba è risultato superiore in modo statisticamente significativo rispetto alla sitagliptina nella riduzione dell'$HbA_{1c}$ mentre,i miglioramenti dell'$HbA_{1c}$ sono risultati non inferiori confrontati con le altre insuline (Tabella 5).

In una meta-analisi pianificata in modo prospettico su sette studi confermatori treat-to-target, condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, Tresiba è risultato superiore rispetto all'insulina glargine (somministrata secondo indicazioni) in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia confermati emersi durante il trattamento (portando ad un beneficio nel diabete mellito di tipo 2, vedere Tabella 2) e di episodi di ipoglicemia notturna confermata. La riduzione di ipoglicemia è stata raggiunta ad un più basso livello di FPG con Tresiba che con insulina glargine.

**Tabella 2 Esiti della meta-analisi sull'ipoglicemia**

| | Ipoglicemia confermata[a] | |
|---|---|---|
| Rapporto stimato del rischio tra trattamenti (insulina degludec/insulina glargine) | Totale | Notturna |
| Diabete mellito di tipo 1 + tipo 2 (raggruppati) | 0,91* | 0,74* |
| Periodo di mantenimento [b] | 0,84* | 0,68* |
| Pazienti geriatrici ≥ 65 anni | 0,82 | 0,65* |
| Diabete mellito di tipo 1 | 1,10 | 0,83 |
| Periodo di mantenimento [b] | 1,02 | 0,75* |
| Diabete mellito di tipo 2 | 0,83* | 0,68* |
| Periodo di mantenimento [b] | 0,75* | 0,62* |
| Terapia con solo insulina basale in soggetti non trattati precedentemente con l'insulina | 0,83* | 0,64* |

*Statisticamente significativo [a] L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino. [b] Episodi dalla settimana 16.

Non vi è sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Tresiba.

**Tabella 3 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1**

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[1]** | **Detemir[1]** |
| **N** | **472** | **157** | **302** | **153** |
| **$HbA_{1c}$**(%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,3 | 7,3 | 7,3 | 7,3 |
| Variazione media | -0,40 | -0,39 | -0,73 | -0,65 |
| | *Differenza: -0,01 [-0,14; 0,11]* | | *Differenza: -0,09 [-0,23; 0,05]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,8 | 8,3 | 7,3 | 8,9 |
| Variazione media | -1,27 | -1,39 | -2,60 | -0,62 |
| | *Differenza: -0,33 [-1,03; 0,36]* | | *Differenza: -1,66 [-2,37; -0,95]* | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Grave | 0,21 | 0,16 | 0,31 | 0,39 |
| Confermata[2] | 42,54 | 40,18 | 45,83 | 45,69 |
| | *Rapporto: 1,07 [0,89; 1,28]* | | *Rapporto: 0,98 [0,80; 1,20]* | |
| Notturna confermata[2] | 4,41 | 5,86 | 4,14 | 5,93 |
| | *Rapporto: 0,75 [0,59; 0,96]* | | *Rapporto: 0,66 [0,49; 0,88]* | |

1 In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale
2 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

### Tabella 4 Risultati delle sperimentazioni cliniche su insulina naïve nel diabete mellito di tipo 2 (inizio del trattamento con insulina)

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** |
| **N** | **773** | **257** | **228** | **229** |
| **$HbA_{1c}$** (%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,1 | 7,0 | 7,0 | 6,9 |
| Variazione media | -1,06 | -1,19 | -1,30 | -1,32 |
| | *Differenza: 0,09 [-0,04; 0,22]* | | *Differenza: 0,04 [-0,11; 0,19]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 5,9 | 6,4 | 5,9 | 6,3 |
| Variazione media | -3,76 | -3,30 | -3,70 | -3,38 |
| | *Differenza: -0,43 [-0,74; -0,13]* | | *Differenza: -0,42 [-0,78; -0,06]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Grave | 0 | 0,02 | 0 | 0 |
| Confermata[2] | 1,52 | 1,85 | 1,22 | 1,42 |
| | *Rapporto: 0,82 [0,64; 1,04]* | | *Rapporto: 0,86 [0,58; 1,28]* | |
| Notturna confermata[2] | 0,25 | 0,39 | 0,18 | 0,28 |
| | *Rapporto: 0,64 [0,42; 0,98]* | | *Rapporto: 0,64 [0,30; 1,37]* | |

1 Regime una volta al giorno + metformina ± inibitore della DPP-4
2 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

### Tabella 5 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2: a sinistra- precedenti utilizzatori di insulina basale, a destra – insulina naïve

| | 52 settimane di trattamento | | 26 settimane di trattamento | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Insulina glargine[1]** | **Tresiba[2]** | **Sitagliptina[2]** |
| **N** | **744** | **248** | **225** | **222** |
| **$HbA_{1c}$**(%) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,1 | 7,1 | 7,2 | 7,7 |
| Variazione media | -1,17 | -1,29 | -1,56 | -1,22 |
| | *Differenza: 0,08 [-0,05; 0,21]* | | *Differenza: -0,43 [-0,61; -0,24]* | |
| **FPG** (mmol/l) | | | | |
| Fine della sperimentazione | 6,8 | 7,1 | 6,2 | 8,5 |
| Variazione media | -2,44 | -2,14 | -3,22 | -1,39 |
| | *Differenza: -0,29 [-0,65; 0,06]* | | *Differenza: -2,17 [-2,59; -1,74]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | | |
| Ipoglicemia grave | 0,06 | 0,05 | 0,01 | 0 |
| Confermata[3] | 11,09 | 13,63 | 3,07 | 1,26 |
| | *Rapporto: 0,82 [0,69; 0,99]* | | *Rapporto: 3,81 [2,40; 6,05]* | |
| Notturna confermata[3] | 1,39 | 1,84 | 0,52 | 0,30 |
| | *Rapporto: 0,75 [0,58; 0,99]* | | *Rapporto: 1,93 [0,90; 4,10]* | |

1 Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale ± metformina ± pioglitazone
2 Regime una volta al giorno ± metformina SU/glinide ± pioglitazone
3 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

### Tabella 6 Risultati di una sperimentazione clinica nel diabete mellito di tipo 2 con dose flessibile di Tresiba

| | 26 settimane di trattamento | | |
|---|---|---|---|
| | **Tresiba[1]** | **Tresiba Flex[2]** | **Insulina glargine[3]** |
| **N** | **228** | **229** | **230** |
| **HbA1c(%)** | | | |
| Fine della sperimentazione | 7,3 | 7,2 | 7,1 |
| Variazione media | -1,07 | -1,28 | -1,26 |
| | *Differenza: -0,13 [-0,29; 0,03][5]* | *Differenza: 0,04 [-0,12; 0,20]* | |
| **FPG (mmol/l)** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fine della sperimentazione | 5,8 | 5,8 | 6,2 |
| Variazione media dal basale | -2,91 | -3,15 | -2,78 |
| | *Differenza: 0,05 [-0,45; -0,35]* [5] | *Differenza: -0,42 [-0,82; -0,02]* | |
| **Tasso di ipoglicemia** (per paziente/anno di esposizione) | | | |
| Grave | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Confermata[4] | 3,63 | 3,64 | 3,48 |
| | *Rapporto: 1,10 [0,79; 1,52]*[6] | *Rapporto: 1,03 [0,75; 1,40]* | |
| Notturna confermata[4] | 0,56 | 0,63 | 0,75 |
| | *Rapporto: 1,18 [0,66; 2,12]* [6] | *Rapporto: 0,77 [0,44; 1,35]* | |

1 Regime una volta al giorno (con il pasto principale della sera) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4
2 Regime una volta al giorno flessibile (intervalli di circa 8-40 ore tra le dosi) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.
3 Regime una volta al giorno + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4
4 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.
5 La differenza è per Tresiba Flex – Tresiba
6 Il rapporto è per Tresiba Flex/Tresiba.

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con Tresiba (insulina degludec) in combinazione con metformina, ha raggiunto un target di $HbA_{1c}$ < 7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nei pazienti trattati nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statististica di $HbA_{1c}$ (medie stimate di -0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (medie stimate di -3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tresiba in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1 e bambini dalla nascita a meno di 10 anni di età con diabete mellito di tipo 2 con la motivazione che la malattia o la condizione per cui è inteso questo medicinale specifico non si manifesta nel sottogruppo pediatrico specificato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Tresiba in bambini e adolescenti con il diabete mellito di tipo 1, sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato 1:1, per un periodo di 26 settimane (n=350), seguito da un periodo di estensione di 26 settimane (n=280). Tra i pazienti del braccio con Tresiba sono stati inclusi 43 bambini da 1–5 anni, 70 bambini dai 6–11 anni e 61 adolescenti da 12–17 anni. Tresiba somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di $HbA_{1c}$ alla settimana 52 e una maggiore riduzione di FPG dal baseline rispetto all'insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno. Questo è stato ottenuto con dosi giornaliere di Tresiba più basse del 30% rispetto a insulina detemir. I tassi (eventi per paziente – anno di esposizione) di ipoglicemia grave (definizione ISPAD; 0,51 vs 0,33), ipoglicemia confermata (57,71 vs 54,05) e ipoglicemia notturna confermata (6,03 vs 7,60) sono stati paragonabili tra Tresiba e insulina detemir. In entrambi i bracci di trattamento, i bambini di età tra 6–11 anni hanno avuto un tasso numericamente più alto di ipoglicemia confermata rispetto agli altri gruppi di età. E' stato osservato un tasso numericamente più alto di ipoglicemia grave in bambini di età tra 6–11 anni trattati con Tresiba. Il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente più basso per Tresiba rispetto ad insulina detemir, rispettivamente 0,68 e 1,09. Non è stato identificato alcun problema di sicurezza con Tresiba, per quanto riguarda le reazioni avverse e i parametri standard di sicurezza. Lo sviluppo di anticorpi è stato scarso e non ha avuto alcun impatto clinico. I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di pazienti adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'utilizzo di Tresiba in pazienti adolescenti con il diabete mellito di tipo 2.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea, si formano multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo. I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione.

Le concentrazioni sieriche allo steady state si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Tresiba.

Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'esposizione dell'insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ era di 0,5.

Distribuzione

L'affinità dell'insulina degludec per l'albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Tresiba è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita di Tresiba è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose.

Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale. Nel confronto diretto, i requisiti di bioequivalenza sono soddisfatti per Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL (in base a $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ e $C_{max,IDeg,SS}$).

Sesso

Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Tresiba.

Pazienti anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (1-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono allo steady state paragonabili con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1. L'esposizione totale dopo una dose singola è stata, tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di *studi farmacologici di sicurezza*, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è simile a quello dell'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Acetato di zinco
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Tresiba possono causare degradazione dell'insulina degludec.

Tresiba non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con qualsiasi altro medicinale.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura: il prodotto può essere conservato per un massimo di 8 settimane. Non conservare sopra 30°C. Non refrigerare.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo uso:
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.
Non congelare.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta:
Non refrigerare. Non conservare sopra 30°C.
Tenere le cartucce nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) in una scatola.

Confezione da 5 o 10 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La cartuccia (Penfill) è stata progettata per essere usata con i dispositivi per la somministrazione (dispositivi duraturi per l'uso ripetuto non inclusi nella confezione) della Novo Nordisk e gli aghi per

iniezione NovoFine/NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. Seguire le istruzioni che accompagnano il dispositivo per la somministrazione.

La cartuccia (Penfill) è ad uso personale. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Tresiba non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore.

Se Tresiba è stato congelato non deve essere utilizzato.

Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione.

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

## ALLEGATO II

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater. par. 7 della direttiva 2001/83CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:
– su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
– ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**Misure addizionali dei minimizzazione del rischio**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio prima del lancio deve fornire il materiale educazionale a tutti i medici che si suppone siano coinvolti nel trattamento e nella gestione dei pazienti diabetici e a tutti i farmacisti che si suppone dispensino Tresiba.

Il materiale educazionale ha lo scopo di aumentare la conoscenza sull'introduzione di un nuovo dosaggio di insulina nel mercato europeo e di descrivere le differenze chiave dei confezionamenti e dei dispositivi pre-riempiti per minimizzare il rischio di errori terapeutici e di confusione tra i due diversi dosaggi di Tresiba.

Il materiale educazionale deve contenere:
- Lettera di comunicazione per gli operatori sanitari come descritta sotto;
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo;
- Poster per farmacie e unità diabetologiche;
- Brochure per il paziente.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurarsi che gli operatori sanitari siano informati del fatto che tutti i pazienti a cui è stato prescritto Tresiba devono essere provvisti di Brochure per il paziente e devono essere istruiti sul corretto uso della penna pre riempita prima della prescrizione o dispensazione di Tresiba.

Il poster per le farmacie e le unità diabetologiche deve contenere i seguenti elementi chiave:
- che Tresiba è disponibile in due dosaggi;
- le differenze chiave dei confezionamenti e delle penne pre-riempite;
- assicurarsi, al momento della prescrizione, che il corretto dosaggio sia menzionato nella prescrizione;
- controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima della dispensazione per assicurare che il corretto dosaggio sia fornito al paziente;
- controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni somministrazione per evitare scambi accidentali tra i due dosaggi di Tresiba così come di altri medicinali insulinici;
- non usare senza la penna pre-riempita (ad esempio con una siringa);
- riportare ogni errore terapeutico o qualsiasi effetto indesiderato.

La brochure per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:
- che Tresiba è disponibile in due dosaggi;
- le differenze chiave dei confezionamenti e delle penne pre-riempite;
- controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni somministrazione per evitare scambi accidentali tra i due dosaggi di Tresiba;
- il paziente non vedente o con problemi alla vista deve essere sempre istruito a chiedere aiuto/assistenza ad un'altra persona con una buona vista e qualificata ad usare il dispositivo per l'insulina;
- usare sempre la dose raccomandata dal medico;
- usare sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per selezionare la dose. Non contare i click della penna per selezionare la dose;
- controllare quante unità sono state selezionate prima di inettare insulina;
- il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e non deve essere fatta alcuna conversione della dose;
- riportare ogni errore terapeutico o qualsiasi effetto indesiderato.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare il testo della lettera di comunicazione per l'operatore sanitario e il contenuto della brochure per il paziente con un piano di comunicazione concordato con l'Autorità nazionale competente in ogni Stato Membro prima della distribuzione del materiale educazionale nello Stato Membro.

# ALLEGATO III

# ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO (100 unità/mL penna preriempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.
1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec (equivalente a 3,66 mg).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (FlexTouch)

1 x 3 mL
1 x 3 mL + 7 aghi NovoFine
1 x 3 mL + 7 aghi NovoTwist
5 x 3 mL

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono inclusi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/001 1 penna da 3 mL
EU/1/12/807/002 1 penna da 3 mL e 7 aghi NovoFine
EU/1/12/807/003 1 penna da 3 mL e 7 aghi NovoTwist
EU/1/12/807/004 5 penne da 3 mL

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tresiba penna pre-riempita 100

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA (100 unità/mL penna preriempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tresiba100 unità/mL soluzione iniettabile
insulina degludec
FlexTouch

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA SULL'AVVOLGIMENTO TRASPARENTE ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE (100 unità/mL penna pre-riempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.
1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec (equivalente a 3,66 mg).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (FlexTouch)

Confezione multipla: 10 (2 confezioni x 5) penne pre-riempite da 3 mL

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/005 10 penne da 3 mL

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tresiba penna pre-riempita 100

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE INTERNA**

**SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (100 unità/mL penna pre-riempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.
1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec (equivalente a 3,66 mg).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (FlexTouch)

5 x 3 mL. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/005 10 penne da 3 mL

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tresiba penna pre-riempita 100

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO (200 unità/mL penna preriempita.(FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una penna preriempita contiene 600 unità di insulina degludec in 3 mL di siluzione.
1 mL della soluzione contiene 200 unità di insulina degludec (equivalente a 7,32 mg).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (FlexTouch)

1 x 3 mL
1 x 3 mL + 7 aghi NovoFine
1 x 3 mL + 7 aghi NovoTwist
2 x 3 mL
3 x 3 mL

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono inclusi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

Attenzione: un incremento equivale a 2 unità
- la penna mostra la dose

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/807/009 1 penna da 3 mL
EU/1/12/807/006 1 penna da 3 mL e 7 aghi NovoFine
EU/1/12/807/010 1 penna da 3 mL e 7 aghi NovoTwist
EU/1/12/807/012 2 penne da 3 mL
EU/1/12/807/013 3 penne da 3 mL

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tresiba penna pre-riempita 200

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA (200 unità/mL penna preriempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tresiba200 unità/mL soluzione iniettabile
insulina degludec
FlexTouch

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA SULL'AVVOLGIMENTO TRASPARENTE ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE (200 unita/mL penna pre-riempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una penna preriempita contiene 600 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.
1 mL della soluzione contiene 200 unità di insulina degludec (equivalente a 7,32 mg).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (FlexTouch)

Confezione multipla: 6 (2 confezioni x 3) penne pre-riempite da 3 mL

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

Attenzione: un incremento equivale a 2 unità
**-** la penna mostra la dose

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/015 6 penne da 3 mL

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tresiba penna pre-riempita 200

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE INTERNA**

**SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (200 unità/mL penna pre-riempita (FlexTouch))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una penna preriempita contiene 600 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.
1 mL della soluzione contiene 200 unità di insulina degludec (equivalente a 7,32 mg).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (FlexTouch)

3 x 3 mL. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

Attenzione: un incremento equivale a 2 unità
- la penna mostra la dose

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/015 6 penne da 3 mL

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tresiba penna pre-riempita 200

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO (100 unità/mL cartuccia (Penfill)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
insulina degludec

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una cartuccia contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione
1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec (equivalente a 3,66 mg)

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile (Penfill)

5 x 3 mL
10 x 3 mL

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Dopo la prima apertura: Non refrigerare. Non conservare sopra 30°C. Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/007 5 cartucce da 3 mL
EU/1/12/807/008 10 cartucce da 3 mL

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tresiba cartuccia 100

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA (100 unità/mL cartuccia (Penfill))**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tresiba100 unità/mL soluzione iniettabile
insulina degludec
Penfill

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

# B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita**
insulina degludec

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**
– Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
– Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
– Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
– Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**


## 1. Che cos'è Tresiba e a cosa serve

Tresiba è un'insulina basale ad azione prolungata chiamata insulina degludec. E' usata per trattare il diabete mellito negli adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi. Tresiba aiuta l'organismo a ridurre il livello di zucchero nel sangue. Si somministra una volta al giorno. Tresiba ha un effetto prolungato di riduzione dello zucchero nel sangue, quindi, quando non può seguire la dose regolare programmata, può variare l'orario di somministrazione (vedere paragrafo 3 per 'Flessibilità negli orari di somministrazione'). Tresiba può essere usato con medicinali insulinici prandiali ad azione rapida.
Nel diabete mellito di tipo 2, Tresiba può essere usato in combinazione con compresse per il diabete o con medicinali antidiabetici iniettabili, oltre che con insulina.
Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere sempre usato in combinazione con medicinali insulinici prandiali ad azione rapida.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Tresiba

**Non usi Tresiba:**
- se è allergico all'insulina degludec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tresiba. Faccia particolare attenzione:
- Bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) – se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso, segua le indicazioni per la glicemia bassa nel paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati'.
- Alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) – se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto, segua le indicazioni per la glicemia alta nel paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati'.
- Trasferimento da altri medicinali insulinici – può essere necessario cambiare la dose di insulina se si passa da un altro tipo, marca, o produttore di insulina. Si rivolga al medico.

- Pioglitazone usato con insulina, vedere 'Pioglitazone' qui di seguito.
- Disturbo agli occhi – il miglioramento rapido nel controllo della glicemia può portare ad un temporaneo peggioramento dei disturbi oculari. Se si verificano problemi agli occhi si rivolga al medico.
- Si assicuri di usare il giusto tipo di insulina – controlli sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare accidentali confusioni tra i diversi dosaggi di Tresiba così come con altri medicinali insulinici.

Se non vede bene, vedere il paragrafo 3 'Come usare Tresiba'.

**Bambini e adolescenti**
Tresiba può essere usato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi. Non vi è esperienza nell'uso di Tresiba in bambini al di sotto di 1 anno di età.

**Altri medicinali e Tresiba**
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue; questo potrebbe significare la necessità di un cambiamento della dose di insulina.

Di seguito sono elencati i medicinali più comuni che potrebbero influire sul trattamento insulinico.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se usa:
- altri medicinali per il diabete (orali e iniettabili)
- sulfonammidi – per le infezioni
- steroidi anabolizzanti, ad esempio il testosterone
- beta-bloccanti –per la pressione sanguigna alta. Potrebbero rendere difficile riconoscere i segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso (vedere paragrafo 4 per 'Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso').
- acido acetilsalicilico (e altri salicilati) – per il dolore e la febbre lieve
- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) – per la depressione
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) – per alcune patologie cardiache o pressione sanguigna alta.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se usa:
- danazolo – per l'endometriosi
- contraccettivi orali – pillole per il controllo delle nascite
- ormoni tiroidei – per i problemi della tiroide
- ormone della crescita – per il deficit di ormone della crescita
- glucocorticoidi, come il 'cortisone' – per l'infiammazione
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina – per l'asma
- tiazidi – per la pressione sanguigna alta o l'eccessiva ritenzione idrica.

Octreotide e lanreotide – usati per il trattamento di una malattia rara caratterizzata da un'eccessiva produzione di ormone della crescita (acromegalia). Potrebbero aumentare o diminuire il suo livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone – medicinale antidiabetico orale usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus, che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se una qualsiasi di queste situazioni la riguarda (o se non ne è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**Tresiba con alcool**
Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può

aumentare o diminuire. Deve pertanto controllare il livello di zucchero nel sangue con frequenza maggiore a quella abituale.

**Gravidanza e allattamento**
Non è noto se Tresiba influisca sul feto durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Potrebbe essere necessario aggiustare la sua dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. Durante la gravidanza è necessario controllare accuratamente il diabete ed è particolarmente importante per la salute del bambino prevenire il livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia).

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**
Un livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia) o troppo alto (iperglicemia) può influire sulla capacità di guidare o utilizzare utensili o macchinari. Se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso o troppo alto, la capacità di concentrazione o di reazione potrebbe essere condizionata. Ciò potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri. Chieda al medico se può guidare se:
- il livello di zucchero nel sangue diventa spesso troppo basso.
- ha difficoltà a riconoscere i segni di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Tresiba**
Tresiba contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente ‘senza sodio’.

## 3. Come usare Tresiba

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l’infermiere o il farmacista.

Se è un non vendente o ha problemi alla vista e non può leggere il contatore della dose sulla penna, non utilizzi questa penna senza aiuto. Si faccia aiutare da una persona con una buona vista, che è addestrato ad usare la penna pre-riempita FlexTouch.

La penna pre-riempita può erogare in una iniezione una dose da 1 a 80 unità con incrementi di 1 unità**.**

**Il medico deciderà insieme a lei:**
- di quanto Tresiba avrà bisogno ogni giorno
- quando controllare il livello di zucchero nel sangue e se è necessaria una dose più alta o più bassa.

**Flessibilità negli orari di somministrazione**
- Segua sempre la dose raccomandata dal medico.
- Usi Tresiba una volta ogni giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.
- Quando non è possibile assumere Tresiba alla stessa ora del giorno, può assumerlo ad un orario diverso. Verifichi che siano trascorse almeno 8 ore tra una dose e l’altra.
- Se desidera cambiare l’alimentazione abituale, chieda prima consiglio al medico, al farmacista o all’infermiere perché un cambiamento dell’alimentazione può alterare il fabbisogno insulinico.

In base al livello di zucchero nel sangue, il medico potrebbe cambiarle la dose.

Quando usa Tresiba con altri medicinali, chieda al medico se il trattamento deve essere modificato.

**Uso nei pazienti anziani (≥ 65 anni)**
Tresiba può essere usato nei pazienti anziani, ma se è anziano, potrebbe essere necessario controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

**Se ha problemi ai reni o al fegato**
Se ha problemi ai reni o al fegato potrebbe dover controllare più frequentemente il livello di zucchero

nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

**Iniezione del medicinale**
Prima di usare Tresiba FlexTouch per la prima volta, il medico o l'infermiere le devono mostrare come usarlo.

- Controlli il nome e il dosaggio sull'etichetta della penna per essere sicuro che si tratti di Tresiba 100 unità/mL.

**Non usi Tresiba**

- In microinfusori di insulina.
- Se la penna è danneggiata o non è stata conservata correttamente (vedere paragrafo 5 'Come conservare Tresiba').
- Se l'insulina non appare limpida e incolore.

**Come iniettare**

- Tresiba si somministra per iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, le parti superiori delle braccia o la parte anteriore della vita (addome).
- Vari ogni giorno il punto all'interno dell'area in cui pratica l'iniezione per evitare il rischio di sviluppo di noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4).

Sul retro di questo foglio illustrativo sono riportate istruzioni dettagliate per l'uso.

**Se usa più Tresiba di quanto deve**
Se usa troppa insulina il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi troppo (ipoglicemia), vedere i consigli nel paragrafo 4 'Livello di zucchero nel sangue troppo basso'.

**Se dimentica di usare Tresiba**
Se dimentica una dose, si inietti la dose saltata quando si accorge della dimenticanza, si assicuri una distanza di almeno 8 ore tra una dose e l'altra. Se si accorge di aver dimenticato la dose precedente al momento in cui deve prendere la dose programmata, non prenda una dose doppia, ma riprenda la dose programmata giornaliera.

**Se interrompe il trattamento con Tresiba**
Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico. Se interrompe l'uso di insulina potrebbero svilupparsi un livello di zucchero nel sangue molto alto e chetoacidosi (una condizione caratterizzata da troppo acido nel sangue), vedere i consigli nel paragrafo 4 'Livello di zucchero nel sangue troppo alto'.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Con il trattamento insulinico l'ipoglicemia (livello di zucchero nel sangue troppo basso) è molto comune (può interessare più di 1 persona ogni 10). Può diventare molto grave. Se il livello di zucchero nel sangue si abbassa molto potrebbe perdere conoscenza. L'ipoglicemia grave può causare danni al cervello e mettere in pericolo di vita. Se avverte i sintomi di un un basso livello di zucchero nel sangue, intervenga immediatamente per aumentarlo. Vedere i consigli nel paragrafo "Livello di zucchero nel sangue troppo basso" sotto riportato.

Se manifesta una grave reazione allergica a Tresiba (verificatasi raramente) o a uno qualsiasi degli ingredienti di Tresiba, interrompa l'uso di Tresiba e si rivolga immediatamente a un medico. I segni di una reazione allergica grave sono:

- le reazioni localizzate si diffondono ad altre parti dell'organismo
- improvvisamente avverte uno stato di malessere e comincia a sudare

- comincia a sentirsi male (vomito)
- ha difficoltà respiratorie
- il battito cardiaco è accelerato o avverte capogiro.

Altri effetti indesiderati includono:

**Comune** *(può interessare fino a 1 persona ogni 10)*
Reazioni localizzate: possono verificarsi reazioni localizzate nel punto in cui si pratica l'iniezione. I segni possono includere: dolore, arrossamento, orticaria, gonfiore e prurito. Le reazioni di solito scompaiono entro pochi giorni. Se non scompaiono entro qualche settimana, si rivolga al medico. Se le reazioni diventano gravi, interrompa l'uso di Tresiba e si rivolga immediatamente a un medico. Per ulteriori informazioni, vedere sopra 'Reazioni allergiche gravi'.

**Non comune** *(può interessare fino a 1 persona ogni 100)*
Cambiamenti della pelle nel punto in cui pratica l'iniezione (lipodistrofia): Se si pratica l'iniezione troppo spesso nello stesso punto, il tessuto adiposo sottocutaneo si può ridurre (lipoatrofia) oppure inspessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione ogni volta può ridurre il rischio di questi cambiamenti della pelle. Se nota questi cambiamenti della pelle, informi il medico o l'infermiere. Se continua a praticarsi l'iniezione nello stesso punto, queste reazioni possono diventare più gravi e influire sulla quantità di medicinale iniettata nell'organismo dalla penna.
Gonfiore intorno alle articolazioni: all'inizio dell'uso del medicinale, l'organismo potrebbe ritenere più acqua di quanto dovrebbe. Questo effetto causa gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. In genere dura solo poco tempo.

**Raro** *(può interessare fino a 1 persona ogni 1.000)*
Questo medicinale può causare reazioni allergiche quali orticaria, gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito.

**Effetti generali del trattamento del diabete**
- Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)

**Il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo basso se:**
beve alcool; usa troppa insulina; fa più attività fisica del solito; mangia troppo poco o salta un pasto.

**Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso, che possono verificarsi all'improvviso:**
mal di testa; linguaggio confuso; battito cardiaco accelerato; sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; sensazione di malessere; molta fame; tremore oppure nervosismo o ansia; stanchezza, debolezza e sonnolenza inusuali; stato confusionale; difficoltà di concentrazione; disturbi visivi temporanei.

**Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso**
- Mangi zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, come caramelle, biscotti, succo di frutta (porti sempre con sé zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, da utilizzarsi in caso di necessità).
- Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi si riposi. Potrebbe essere necessario misurare il livello di zucchero nel sangue più di una volta, come per tutte le insuline basali il miglioramento dall'abbassamento dello zucchero nel sangue può essere ritardato.
- Attenda che i segni del livello di zucchero nel sangue troppo basso siano scomparsi o che il livello di zucchero nel sangue si sia stabilizzato, quindi continui il trattamento insulinico come al solito.

**Cosa devono fare gli altri se lei sviene**
Dica a tutte le persone con cui trascorre del tempo che è diabetico e quali potrebbero essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Spieghi loro che, nel caso in cui dovesse svenire, devono:
- girarla su un fianco
- richiedere l'immediato intervento di un medico
- **non** le devono somministrare cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione di glucagone, che deve essere effettuata solo da qualcuno che sa come usarlo.
- Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di zucchero o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza.
- Se non risponde all'iniezione di glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale.
- Se una ipoglicemia grave non viene trattata nel tempo, può causare un danno cerebrale, temporaneo o duraturo, e può anche causare la morte.

**Si rivolga al medico se:**
- il livello di zucchero nel sangue è diventato così basso da farla svenire
- ha usato un'iniezione di glucagone
- recentemente ha avuto più episodi di livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Potrebbe essere necessario modificare la dose o gli orari delle iniezioni di insulina, l'alimentazione o l'esercizio fisico.

- Livello di zucchero nel sangue troppo alto (iperglicemia)

**Il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto se:**
Mangia di più o fa esercizio fisico meno del solito; beve alcool; contrae un'infezione o la febbre; non ha usato una quantità sufficiente di insulina; continua a usare meno insulina di quella di cui ha bisogno; dimentica di usare l'insulina o interrompe l'uso di insulina senza parlarne con il medico.

**Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo alto, che abitualmente si verificano gradualmente:**
Pelle secca, arrossata; sensazione di sonnolenza o stanchezza; bocca asciutta e alito fruttato (acetone); emissione più frequente di urina; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito).
Questi possono essere i segni di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi. Si tratta di un accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero. Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

**Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto**
- Misuri il livello di zucchero nel sangue.
- Controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine.
- Contatti immediatamente un medico.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico, il farmacista o l'infermiere. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Tresiba

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

**Prima dell'apertura**
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare.
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

**Dopo la prima apertura o portato con sé come scorta**
Può portare con sé come scorta la penna pre-riempita di Tresiba (FlexTouch) e tenerla a temperatura ambiente (non sopra 30°C) o in frigorifero (da 2°C a 8°C) fino a 8 settimane.

Quando non è in uso, conservi la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Tresiba**
- Il principio attivo è l'insulina degludec. Ogni mL della soluzione contiene 100 unità (U) di insulina degludec. Ogni penna preriempita inutilizzata (3 mL) contiene 300 unità (U) di insulina degludec.
- Gli altri ingredienti sono glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico, idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Tresiba e contenuto della confezione**
Tresiba si presenta come una soluzione iniettabile limpida e incolore contenuata in una penna pre-riempita (300 unità per 3 mL).

Confezione da 1 (con o senza ago), 5 (senza ago) e 10 (2 x 5) (senza ago) penne preriempite da 3 mL.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:
http://www.ema.europa.eu

**Istruzioni su come usare Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita (FlexTouch)**

**Legga attentamente queste istruzioni prima di usare la penna Tresiba FlexTouch.** Se non segue attentamente le istruzioni, può iniettare troppo bassa o troppo alta di insulina che può portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso .

**Non usi la penna senza aver ricevuto una istruzione adeguata** dal medico o dall'infermiere.
Inizi con il controllare la penna per **accertarsi che contenga Tresiba 100 unità/mL**, quindi guardi le illustrazioni che seguono per imparare a conoscere le diverse parti della penna e l'ago.

**Se è non vedente o ha gravi problemi alla vista, non usi questa penna senza aiuto.** Chieda aiuto a una persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna Tresiba FlexTouch.

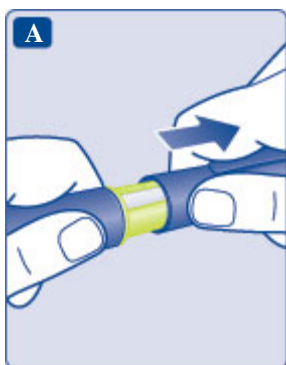
La penna è una penna preriempita di insulina con dose selezionabile, contenente 300 unità di insulina. Può selezionare **una dose massima di 80 unità per ogni dose, con incrementi di 1 unità**. La penna è progettata per essere impiegata con gli aghi monouso NovoTwist o NovoFine di lunghezza fino a 8 mm.

⚠ **Informazioni importanti**
Presti particolare attenzione a queste note perché sono importanti per un uso corretto della penna.

**Penna pre-riempita Tresiba (FlexTouch) e ago (esempio)**

**1 Preparazione della penna**

- **Controlli il nome e il dosaggio sull'etichetta** della penna per essere sicuro che la penna contenga Tresiba 100 unità/mL. Questo è particolarmente importante se lei usa più di un tipo di insulina. Se somministra un tipo di insulina sbagliata, il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto o troppo basso.

- **Sfili il cappuccio della penna.**

- **Controlli che l'insulina nella penna sia limpida** e incolore.
  Guardi attraverso la finestra dell'insulina. Se l'insulina appare opaca, non usi la penna.

- **Prenda un ago nuovo** e rimuova il sigillo protettivo.

- **Spinga l'ago sulla penna e lo ruoti finché risulta saldo.**

- **Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo.** Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere correttamente l'ago dalla penna.

- **Sfili il cappuccio interno dell’ago e lo getti via.** Se tenta di rimetterlo, potrebbe pungersi accidentalmente con l’ago.

  Una goccia di insulina potrebbe comparire sulla punta dell’ago. Ciò è normale, ma deve comunque controllare il flusso dell’insulina.

⚠ **Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione.**
Questo riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulina, ostruzione degli aghi e dosaggio errato.

⚠ **Non usi mai un ago curvato o danneggiato.**

**2 Controllo del flusso dell’insulina**

- **Verifichi sempre il flusso dell’insulina prima di iniziare.**
  **Questo aiuta ad assicurare la somministrazione dell’intera dose di insulina.**
- Ruoti il selettore della dose e **selezioni 2 unità. Si assicuri che il contatore della dose mostri 2.**

- Tenga la penna con l’ago rivolto verso l’alto.
  **Picchietti con il dito delicatamente la punta della penna** per alcune volte in modo che le bolle d’aria si raccolgano sulla sommità.

- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione** fino a quando il contatore della dose si riposiziona sullo zero.
  Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.
  Sulla punta dell'ago deve apparire una goccia di insulina.

Sulla punta dell'ago potrebbe rimanere una piccola bolla d'aria, ma non verrà iniettata.

**Se la goccia non compare,** ripeta i punti da 2**A** a 2**C** fino a 6 volte. Se la goccia ancora non compare, cambi l'ago e ripeta i punti da 2**A** a 2**C** ancora una volta.

**Se la goccia di insulina non appare ancora,** getti la penna e ne usi una nuova.

⚠ **Si assicuri sempre che una goccia compaia** sulla punta dell'ago prima dell'iniezione. Ciò assicura il flusso di insulina.

Se ciò non avviene, **non** inietti l'insulina, anche se il contatore della dose può muoversi. Ciò può indicare la presenza di ago ostruito o danneggiato.

⚠ **Controlli sempre il flusso prima dell'iniezione.** Se non controlla il flusso, può non iniettare affatto l'insulina oppure può iniettarne una quantità troppo bassa. Questo può portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto.

**3 Selezione della dose**

- **Prima di iniziare, verifichi che il contatore della dose si trovi sullo 0.**
  Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.

- **Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose necessaria,** secondo le prescrizioni del medico o dell'infermiere.

Se seleziona una dose errata, può correggerla ruotando il selettore della dose avanti o indietro.

Sulla penna è possibile selezionare un massimo di 80 unità.

Il selettore della dose cambia il numero di unità. Solo il contatore della dose e l'indicatore della dose mostrano quante unità sono state selezionate per ogni dose.

Può selezionare fino a 80 unità per dose. Quando la penna contiene meno di 80 unità, il contatore della dose visualizza il numero di unità residue.

Il selettore della dose emette uno scatto diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera il numero di unità residue. Non conti gli scatti della penna.

⚠ **Prima di iniettare l'insulina, usi sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per vedere quante unità sono state selezionate.**
Non conti gli scatti della penna. Se seleziona e inietta la dose sbagliata, il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto o troppo basso.
Non usi la scala graduata dell'insulina, che mostra solo approssimativamente quanta insulina è rimasta nella penna.

**4 Iniezione della dose**

- **Inserisca l'ago nella cute** come le ha mostrato il medico o l'infermiere.
- **Si assicuri di vedere il contatore della dose.**
  Non tocchi il contatore della dose con le dita, altrimenti l'iniezione potrebbe bloccarsi.
- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona sullo 0.**
  Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.
  Potrebbe sentire o percepire uno scatto.
- **Lasci l'ago sotto la cute per almeno 6 secondi** per assicurarsi di aver iniettato l'intera dose.

- **Estragga l'ago e la penna dalla cute tenendoli in posizione verticale.**
  Se compare del sangue nel sito di iniezione, prema leggermente con un tampone di cotone senza sfregare l'area.

Dopo l'iniezione, potrebbe vedere una goccia di insulina sulla punta dell'ago. Ciò è normale e non ha alcun effetto sulla dose.

⚠ **Guardi sempre il contatore della dose per sapere quante unità sta iniettando.**
Non conti gli scatti della penna. Il contatore della dose mostra il numero esatto di unità. Tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose ritorna sullo 0 dopo l'iniezione. Se il contatore della dose si ferma prima di raggiungere lo 0, la dose completa non è stata somministrata e può determinare un livello di zucchero nel sangue troppo alto.

**5 Dopo l'iniezione**

- **Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno** appoggiato su una superficie piana, senza toccare né l'ago né il cappuccio esterno dell'ago.

- Quando l'ago è coperto, **prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione.**

- **Sviti l'ago** e lo getti con attenzione.

- **Rimetta il cappuccio della penna** sulla penna dopo ogni uso per proteggere l'insulina dalla luce.

**Getti sempre l'ago dopo ogni iniezione.** Ciò riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulina, ostruzione degli aghi e dosaggi errati**.** Se l'ago è ostruito, **non** potrà iniettarsi l'insulina.

Quando la penna è vuota, la getti **senza** l'ago attaccato come da istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.

⚠ **Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell'ago.** Potrebbe pungersi con l'ago.

⚠ **Rimuova sempre l'ago dalla penna dopo ogni iniezione** e conservi la penna senza l'ago attaccato
Questo riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulina ostruzione degli aghi e dosaggio errato.

**6 Quanta insulina è rimasta?**

- La **scala graduata dell'insulina** mostra **approssimativamente** quanta insulina è rimasta nella penna.

- **Per vedere precisamente quanta insulina è rimasta,** usi il contatore della dose:
  Ruoti il selettore della dose fino a quando il **contatore della dose non si ferma**.
  Se mostra 80, **nella penna sono rimaste almeno 80** unità.
  Se mostra **meno di 80,** il numero mostrato è il numero di unità rimaste nella penna.

- Ruoti il selettore della dose indietro fino a quando il contatore della dose non mostra 0.

- Se le occorre un numero di dosi di insulina maggiore di quelle rimaste nella penna, può suddividere la dose in due penne.

⚠ **Faccia molta attenzione a calcolare il numero corretto se suddivide la dose.**
Se non è sicuro, inietti la dose completa utilizzando una penna nuova. Se suddivide la dose in modo errato, inietterà una dose troppo bassa o troppo alta di insulina, ciò può portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso.

⚠ **Altre informazioni importanti**

- **Porti sempre con sé la penna.**

- **Porti sempre con sé una penna in più e aghi nuovi**, in caso dovesse perdere o danneggiare la penna o gli aghi.

- Tenga sempre la penna e gli aghi **fuori dalla vista e dalla portata degli altri,** specialmente dei bambini.

- **Non condivida mai la penna** e gli aghi con altre persone. Ciò può portare infezioni crociate.

- **Non condivida mai** la penna con altre persone. Il medicinale può essere pericoloso per la loro salute.

- Occorre prestare **molta attenzione nel manipolare gli aghi usati** per ridurre il rischio di lesioni da aghi e infezioni crociate.

**Manutenzione della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso incorretto o improprio uso può causare dosaggi errati, che possono portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso .

- Non lasci la penna in auto o in altri luoghi **dove possa surriscaldarsi o diventare troppo fredda.**

- **Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.**

- **Non lavi, immerga o lubrifichi la penna.** Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.

- **Non faccia cadere la penna** e non la faccia urtare contro superfici dure.
  Se la fa cadere o se sospetta un problema, colleghi un nuovo ago e verifichi il flusso dell’insulina prima dell’iniezione.

- **Non cerchi di riempire nuovamente la penna.** Quando è vuota, deve essere gettata.
- **Non cerchi di riparare** o smontare la penna.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia**
insulina degludec

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**



## 1. Che cos'è Tresiba e a cosa serve

Tresiba è un'insulina basale ad azione prolungata chiamata insulina degludec. E' usata per trattare il diabete mellito negli adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi Tresiba aiuta l'organismo a ridurre il livello di zucchero nel sangue. Si somministra una volta al giorno. Tresiba ha un effetto prolungato di riduzione dello zucchero nel sangue, quindi, quando non può seguire la dose regolare programmata può variare l'orario di somministrazione da un giorno all'altro (vedere paragrafo 3 per 'Flessibilità negli orari di somministrazione'). Tresiba può essere usato con medicinali insulinici prandiali ad azione rapida.
Nel diabete mellito di tipo 2, Tresiba può essere usato in combinazione con compresse per il diabete o con medicinali antidiabetici iniettabili, oltre che con insulina.
Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere sempre usato in combinazione con medicinali insulinici prandiali ad azione rapida.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Tresiba

**Non usi Tresiba:**

- se è allergico all'insulina degludec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tresiba. Faccia particolare attenzione:

- Basso livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) – se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso, segua le indicazioni per la glicemia bassa nel paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati ".
- Alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) – se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto, segua le indicazioni per la glicemia alta nel paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati ".

- Trasferimento da altri medicinali insulinici – può essere necessario cambiare la dose di insulina se si passa da un altro tipo, marca, o produttore di insulina. Si rivolga al medico.
- Pioglitazone usato con insulina, vedere 'Pioglitazone' qui di seguito.
- Disturbo agli occhi – il miglioramento rapido nel controllo della glicemia può portare ad un temporaneo peggioramento dei disturbi oculari. Se si verificano problemi agli occhi si rivolga al medico.
- Si assicuri di usare il giusto tipo di insulina – controlli sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare accidentali confusioni tra i diversi dosaggi di Tresiba così come con altri medicinali insulinici.

Se non vede bene, vedere il paragrafo 3 'Come usare Tresiba'.

**Bambini e adolescenti**
Tresiba può essere usato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi. Non vi è esperienza nell'uso di Tresiba in bambini al di sotto di 1 anno di età.

**Altri medicinali e Tresiba**
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue; questo potrebbe significare la necessità di un cambiamento della dose di insulina.

Di seguito sono elencati i medicinali più comuni che potrebbero influire sul trattamento insulinico.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se usa:
- altri medicinali per il diabete (orali e iniettabili)
- sulfonammidi, – per le infezioni
- steroidi anabolizzanti, ad esempio il testosterone
- beta-bloccanti – per la pressione sanguigna alta. Potrebbero rendere difficile riconoscere i segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso (vedere paragrafo 4 per 'Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso').
- acido acetilsalicilico (e altri salicilati) – per il dolore e la febbre lieve
- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) - per la depressione
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) – per alcune patologie cardiache o pressione sanguigna alta.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se usa:
- danazolo – per l'endometriosi
- contraccettivi orali – pillole per il controllo delle nascite
- ormoni tiroidei – per i problemi della tiroide
- ormone della crescita – per il deficit di ormone della crescita
- glucocorticoidi, come il 'cortisone' – per l'infiammazione
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina – per l'asma
- tiazidi – per la pressione sanguigna alta o l'eccessiva ritenzione idrica.

Octreotide e lanreotide – usati per il trattamento di una malattia rara caratterizzata da un'eccessiva produzione di ormone della crescita (acromegalia). Potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone – medicinale antidiabetico orale usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus, che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se una qualsiasi di queste situazioni la riguarda (o se non ne è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**Tresiba con alcool**
Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Deve pertanto controllare il livello di zucchero nel sangue con frequenza maggiore a quella abituale.

**Gravidanza e allattamento**
Non è noto se Tresiba influisca sul feto durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Potrebbe essere necessario aggiustare la sua dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. Durante la gravidanza è necessario controllare accuratamente il diabete ed è particolarmente importante per la salute del bambino prevenire il livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia).

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**
Un livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia) o troppo alto (iperglicemia) può influire sulla capacità di guidare o utilizzare utensili o macchinari. Se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso o troppo alto, la capacità di concentrazione o di reazione potrebbe essere condizionata. Ciò potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri. Chieda al medico se può guidare se:
- il livello di zucchero nel sangue diventa spesso troppo basso
- ha difficoltà a riconoscere i segni di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Tresiba**
Tresiba contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che questo medicinale è essenzialmente ‘senza sodio’.

## 3. Come usare Tresiba

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l’infermiere o il farmacista.

Se è un non vendente o ha problemi alla vista e non può leggere il contatore della dose sulla penna, non utilizzi questa penna senza aiuto. Si faccia aiutare da una persona con una buona vista, che è addestrato ad usare la penna pre-riempita FlexTouch.

La penna pre-riempita può erogare in una iniezione una dose da 2 a 160 unità con incrementi di 2 unità.

**Il medico deciderà insieme a lei:**
- di quanto Tresiba avrà bisogno ogni giorno
- quando controllare il livello di zucchero nel sangue e se è necessaria una dose più alta o più bassa.

**Flessibilità negli orari di somministrazione**
- Segua sempre la dose raccomandata dal medico.
- Usi Tresiba una volta ogni giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.
- Quando non è possibile assumere Tresiba alla stessa ora del giorno, può assumerlo ad un orario diverso. Verifichi che siano trascorse almeno 8 ore tra una dose e l’altra.
- Se desidera cambiare l’alimentazione abituale, chieda prima consiglio al medico, al farmacista o all’infermiere perché un cambiamento dell’alimentazione può alterare il fabbisogno insulinico.

In base al livello di zucchero nel sangue, il medico potrebbe cambiarle la dose.

Quando usa Tresiba con altri medicinali, chieda al medico se il trattamento deve essere modificato.

**Uso nei pazienti anziani (≥ 65 anni)**

Tresiba può essere usato nei pazienti anziani, ma se è anziano, potrebbe essere necessario controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

**Se ha problemi ai reni o al fegato**
Se ha problemi ai reni o al fegato potrebbe dover controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

**Iniezione del medicinale**
Prima di usare Tresiba FlexTouch per la prima volta, il medico o l'infermiere le devono mostrare come usarlo.
- Controlli il nome e il dosaggio sull'etichetta della penna per essere sicuro che si tratti di Tresiba 200 unità/mL.
- Il contatore della dose della penna mostra il numero esatto delle unità di insulina. Non ricalcoli la dose.

**Non usi Tresiba FlexTouch**
- In microinfusori di insulina.
- Se la penna è danneggiata o non è stata conservata correttamente (vedere paragrafo 5 'Come conservare Tresiba').
- Se l'insulina non appare limpida e incolore.

**Come iniettare**
- Tresiba si somministra per iniezione sotto la pelle(iniezione sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, le parti superiori delle braccia o la parte anteriore della vita (addome).
- Vari ogni giorno il punto all'interno dell'area in cui pratica l'iniezione per ridurre il rischio di sviluppo di noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4).

Sul retro di questo foglio illustrativo sono riportate istruzioni dettagliate per l'uso.

**Se usa più Tresiba di quanto deve**
Se usa troppa insulina il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi troppo (ipoglicemia), vedere i consigli nel paragrafo 4 'Livello di zucchero nel sangue troppo basso'.

**Se dimentica di usare Tresiba**
Se dimentica una dose, si inietti la dose saltata quando si accorge della dimenticanza , si assicuri una distanza di almeno 8 ore tra una dose e l'altra. Se si accorge di aver dimenticato la dose precedente al momento in cui deve prendere la dose programmata, non prenda una dose doppia, ma riprenda la dose programmata giornaliera.

**Se interrompe il trattamento con Tresiba**
Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico. Se interrompe l'uso di insulina potrebbero svilupparsi un livello di zucchero nel sangue molto alto e chetoacidosi (una condizione caratterizzata da troppo acido nel sangue) vedere i consigli nel paragrafo 4 'Livello di zucchero nel sangue troppo alto'.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con il trattamento insulinico l'ipoglicemia (livello di zucchero nel sangue troppo basso) è molto comune (può interessare più di 1 persona ogni 10). Può diventare molto grave. Se il livello di zucchero nel sangue si abbassa molto potrebbe perdere conoscenza. L'ipoglicemia grave può causare danni al cervello e mettere in pericolo di vita. Se avverte i sintomi di un un basso livello di zucchero nel

sangue, intervenga immediatamente per aumentarlo. Vedere i consigli nel paragrafo “Livello di zucchero nel sangue troppo basso” sotto riportato.

Se manifesta una grave reazione allergica a Tresiba (verificatasi raramente) o a uno qualsiasi degli ingredienti di Tresiba, interrompa l’uso di Tresiba e si rivolga immediatamente a un medico. I segni di una reazione allergica grave sono:

- le reazioni localizzate si diffondono ad altre parti dell'organismo
- improvvisamente avverte uno stato di malessere e comincia a sudare
- comincia a sentirsi male (vomito)
- ha difficoltà respiratorie
- il battito cardiaco è accelerato o avverte capogiro.

Altri effetti indesiderati includono:

**Comune** *(può interessare fino a 1 persona ogni 10)*
<u>Reazioni localizzate:</u> possono verificarsi reazioni localizzate nel punto in cui si pratica l’iniezione. I segni possono includere: dolore, arrossamento, orticaria, gonfiore e prurito. Le reazioni di solito scompaiono entro pochi giorni. Se non scompaiono entro qualche settimana, si rivolga al medico. Se le reazioni diventano gravi, interrompa l’uso di Tresiba e si rivolga immediatamente a un medico. Per ulteriori informazioni, vedere sopra ‘Reazioni allergiche gravi’.

**Non comune** *(può interessare fino a 1 persona ogni 100)*
<u>Cambiamenti della pelle nel punto in cui pratica l’iniezione (lipodistrofia):</u> Se si pratica l’iniezione troppo spesso nello stesso punto, il tessuto adiposo sottocutaneo si può ridurre (lipoatrofia) oppure inspessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione ogni volta può ridurre il rischio di sviluppare questi cambiamenti della pelle. Se nota questi cambiamenti della pelle, informi il medico o l’infermiere. Se continua a praticarsi l’iniezione nello stesso punto, queste reazioni possono diventare più gravi e influire sulla quantità di medicinale iniettata nell’organismo dalla penna.
Gonfiore intorno alle articolazioni: all’inizio dell’uso del medicinale, l’organismo potrebbe ritenere più acqua di quanto dovrebbe. Questo effetto causa gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. In genere dura solo poco tempo.

**Raro** *(può interessare fino a 1 persona ogni 1.000)*
Questo medicinale può causare reazioni allergiche quali orticaria, gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito.

**Effetti generali del trattamento**

- Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)

**Il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo basso se:**
beve alcool; usa troppa insulina; fa più attività fisica del solito; mangia troppo poco o salta un pasto.

**Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso, che possono verificarsi all’improvviso:**
mal di testa; linguaggio confuso; battito cardiaco accelerato; sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; sensazione di malessere; molta fame; tremore oppure nervosismo o ansia; stanchezza, debolezza e sonnolenza inusuali; stato confusionale; difficoltà di concentrazione; disturbi visivi temporanei.

**Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso**

- Mangi zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, come caramelle, biscotti, succo di frutta (porti sempre con sé zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, da utilizzarsi in caso di necessità).
- Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi si riposi. Potrebbe essere necessario misurare il livello di zucchero nel sangue più di una volta, come per tutte le insuline basali il miglioramento dall’abbassamento dello zucchero nel sangue può essere ritardato.

- Attenda che i segni del livello di zucchero nel sangue troppo basso siano scomparsi o che il livello di zucchero nel sangue si sia stabilizzato, quindi continui il trattamento insulinico come al solito.

**Cosa devono fare gli altri se lei sviene**
Dica a tutte le persone con cui trascorre del tempo che è diabetico e quali potrebbero essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Spieghi loro che, nel caso in cui dovesse svenire, devono:
- girarla su un fianco
- richiedere l'immediato intervento di un medico
- **non** le devono somministrare cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione di glucagone, che deve essere effettuata solo da qualcuno che sa come usarlo.
- Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di zucchero o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza.
- Se non risponde all'iniezione di glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale.
- Se una ipoglicemia grave non viene trattata nel tempo, può causare un danno cerebrale, temporaneo o duraturo, e può anche causare la morte.

**Si rivolga al medico se:**
- il livello di zucchero nel sangue è diventato così basso da farla svenire
- ha usato un'iniezione di glucagone
- recentemente ha avuto più episodi di livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Potrebbe essere necessario modificare la dose o gli orari delle iniezioni di insulina, l'alimentazione o l'esercizio fisico.

- Livello di zucchero nel sangue troppo alto (iperglicemia)

**Il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto se:**
Mangia di più o fa esercizio fisico meno del solito; beve alcool; contrae un'infezione o la febbre; non ha usato una quantità sufficiente di insulina; continua a usare meno insulina di quella di cui ha bisogno; dimentica di usare l'insulina o interrompe l'uso di insulina senza parlarne con il medico.

**Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo alto, che abitualmente si verificano gradualmente:**
Pelle secca, arrossata; sensazione di sonnolenza o stanchezza; bocca asciutta e alito fruttato (acetone); emissione più frequente di urina; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito). Questi possono essere i segni di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi. Si tratta di un accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero. Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

**Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto**
- Misuri il livello di zucchero nel sangue.
- Controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine.
- Contatti immediatamente un medico.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista all'infermiere.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico, il farmacista o l'infermiere. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato

V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Tresiba

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

**Prima dell'apertura**
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare.
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

**Dopo la prima apertura o se portato con sé come scorta**
Può portare con sé come scorta la penna pre-riempita di Tresiba (FlexTouch) e tenerla a temperatura ambiente (non sopra 30°C) o in frigorifero (da 2°C a 8°C) fino a 8 settimane.

Quando non è in uso, conservi la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Tresiba**
- Il principio attivo è l'insulina degludec. Ogni mL della soluzione contiene 200 unità (U) di insulina degludec. Ogni penna preriempita inutilizzata (3 mL) contiene 600 unità (U) di insulina degludec.
- Gli altri ingredienti sono glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico, idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Tresiba e contenuto della confezione**
Tresiba si presenta come una soluzione iniettabile limpida e incolore contenuata in una penna pre-riempita (600 unità per 3 mL).

Confezione da 1 (con o senza aghi), 2 (senza aghi), 3 (senza aghi) e 6 (2 x 3) (senza aghi) penne preriempite da 3 mL. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:
http://www.ema.europa.eu

**Istruzioni su come usare Tresiba FlexTouch 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita (FlexTouch)**

**Legga attentamente queste istruzioni** prima di usare la penna Tresiba FlexTouch. Se non segue attentamente le istruzioni, può iniettare una quantità troppo bassa o troppo alta di insulina che può portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso.

**Non usi la penna senza aver ricevuto una istruzione adeguata** dal medico o dall'infermiere.
Inizi con il controllare la penna **per accertarsi che contenga Tresiba 200 unità/mL,** quindi guardi le illustrazioni che seguono per imparare a conoscere le diverse parti della penna e l'ago.

**Se è non vedente o ha gravi problemi alla vista e non può leggere il contatore della dose, non usi questa penna senza aiuto.** Chieda aiuto a una persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna Tresiba FlexTouch.

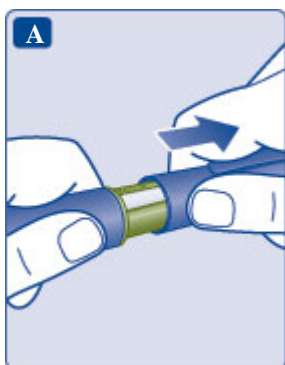
La penna è una penna preriempita di insulina con dose selezionabile, contenente 600 unità di insulina. Può selezionare **una dose massima di 160 unità per ogni dose, con incrementi di 2 unità**. Il contatore della dose della penna mostra il numero esatto di unità di insulina. **Non ricalcoli la dose**. La penna è progettata per essere impiegata con gli aghi monouso NovoTwist o NovoFine di lunghezza fino a 8 mm.

⚠ **Informazioni importanti**
Presti particolare attenzione a queste note perché sono importanti per un uso corretto della penna.

**Tresiba penna pre-riempita (FlexTouch) e ago (esempio)**

**1 Preparazione della penna**

- **Controlli il nome e il dosaggio sull'etichetta** della penna per essere sicuro che la penna contenga Tresiba 200 unità/mL. Questo è particolarmente importante se lei usa più di un tipo di insulina. Se somministra un tipo di insulina sbagliata, il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto o troppo basso.

- **Sfili il cappuccio della penna.**

- **Controlli che l'insulina nella penna sia limpida** e incolore.
  Guardi attraverso la finestra dell'insulina. Se l'insulina appare opaca, non usi la penna.

- **Prenda un ago nuovo** e rimuova il sigillo protettivo.

- **Spinga l'ago sulla penna e lo ruoti finché risulta saldo.**

- **Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo.** Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere in correttamente l'ago dalla penna.

- **Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.** Se tenta di rimetterlo, potrebbe pungersi accidentalmente con l'ago.

  Una goccia di insulina potrebbe comparire sulla punta dell'ago. Ciò è normale, ma deve comunque controllare il flusso dell'insulina.

⚠ **Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione**
Questo riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulina, ostruzione degli aghi e dosaggio errato.

⚠ **Non usi mai un ago curvato o danneggiato.**

**2 Controllo del flusso dell'insulina**

- **Verifichi sempre il flusso dell'insulina prima di iniziare.**
  **Questo aiuta ad assicurare la somministrazione dell'intera dose di insulina.**
- Ruoti il selettore della dose e **selezioni 2 unità. Si assicuri che il contatore della dose mostri 2.**

- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
  **Picchietti con il dito delicatamente la punta della penna** per alcune volte in modo che le bolle d'aria si raccolgano sulla sommità.

- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione** fino a quando il contatore della dose si riposiziona sullo zero.
  Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.
  Sulla punta dell'ago deve apparire una goccia di insulina.

Sulla punta dell'ago potrebbe rimanere una piccola bolla d'aria, ma non verrà iniettata.

**Se la goccia non compare,** ripeta i punti da 2**A** a 2**C** fino a 6 volte. Se la goccia ancora non compare, cambi l'ago e ripeta i punti da 2**A** a 2**C** ancora una volta.

**Se la goccia di insulina non appare ancora,** getti la penna e ne usi una nuova.

⚠ **Si assicuri sempre che una goccia compaia** sulla punta dell'ago prima dell'iniezione.Ciò assicura il flusso di insulina.

Se ciò non avviene, **non** inietti l'insulina, anche se il contatore della dose può muoversi. Ciò può indicare la presenza di ago ostruito o danneggiato.

⚠ **Controlli sempre il flusso prima dell'iniezione.** Se non controlla il flusso, può non iniettare affatto l'insulina oppure può iniettarne una quantità troppo bassa. Questo può portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto.

**3 Selezione della dose**

- **Prima di iniziare, verifichi che il contatore della dose si trovi sullo 0.**
  Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.

- **Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose necessaria,** secondo le prescrizioni del medico o dell'infermiere.

- Il contatore della dose mostra la dose misurata in unità. **Non ricalcoli la dose**.

Se seleziona una dose errata, può correggerla ruotando il selettore della dose avanti o indietro.

Sulla penna è possibile selezionare un massimo di 160 unità.

Il selettore della dose cambia il numero di unità. Solo il contatore della dose e l'indicatore della dose mostrano quante unità sono state selezionate per ogni dose.

Può selezionare fino a 160 unità per dose. Quando la penna contiene meno di 160 unità, il contatore della dose visualizza il numero di unità residue.

Il selettore della dose emette uno scatto diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera il numero di unità residue. Non conti gli scatti della penna.

⚠ **Prima di iniettare l'insulina, usi sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per vedere quante unità sono state selezionate.**
Non conti gli scatti della penna per selezionare la dose. Se seleziona e inietta la dose sbagliata, il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto o troppo basso.
Non usi la scala graduata dell'insulina, che mostra solo approssimativamente quanta insulina è rimasta nella penna.

**4 Iniezione della dose**

- **Inserisca l'ago nella cute** come le ha mostrato il medico o l'infermiere.
- **Si assicuri di vedere il contatore della dose.**
  Non tocchi il contatore della dose con le dita, altrimenti l'iniezione potrebbe bloccarsi.
- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona sullo 0.**
  Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.
  Potrebbe sentire o percepire uno scatto.
- **Lasci l'ago sotto la cute per almeno 6 secondi** per assicurarsi di aver iniettato l'intera dose.

- **Estragga l'ago e la penna dalla cute tenendoli in posizione verticale.**
  Se compare del sangue nel sito di iniezione, prema leggermente con un tampone di cotone senza sfregare l'area.

Dopo l'iniezione, potrebbe vedere una goccia di insulina sulla punta dell'ago. Ciò è normale e non ha alcun effetto sulla dose.

⚠ **Guardi sempre il contatore della dose per sapere quante unità sta iniettando**.
Il contatore della dose mostra il numero esatto di unità. Non conti gli scatti della penna. Tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose ritorna sullo 0 dopo l'iniezione. Se il contatore della dose si ferma prima di raggiungere lo 0, la dose completa non è stata somministrata e può determinare un livello di zucchero nel sangue troppo alto.

**5 Dopo l'iniezione**

- **Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno** appoggiato su una superficie piana, senza toccare né l'ago né il cappuccio esterno dell'ago.

- Quando l'ago è coperto, **prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione.**

- **Sviti l’ago** e lo getti con attenzione.

- **Rimetta il cappuccio della penna** sulla penna dopo ogni uso per proteggere l’insulina dalla luce.

**Getti sempre l’ago dopo ogni iniezione.** Ciò riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulina, ostruzione degli aghi e dosaggi errati**.** Se l’ago è ostruito, **non** potrà iniettarsi l’insulina.

Quando la penna è vuota, la getti **senza** l’ago attaccato come da istruzioni del medico, dell’infermiere, del farmacista o delle autorità locali.

 **Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell’ago.** Potrebbe pungersi con l’ago.

⚠ **Rimuova sempre l’ago dalla penna dopo ogni iniezione** e conservi la penna senza l’ago attaccato.
Questo riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulinaostruzione degli aghi e dosaggio errato.

**6 Quanta insulina è rimasta?**

- La **scala graduata dell’insulina** mostra **approssimativamente** quanta insulina è rimasta nella penna.

- **Per vedere quanta insulina è rimasta,** usi il contatore della dose:
  Ruoti il selettore della dose fino a quando il **contatore della dose non si ferma**.
  Se mostra 160, **nella penna sono rimaste almeno 160** unità.
  Se mostra **meno di 160,** il numero mostrato è il numero di unità rimaste nella penna.

- Ruoti il selettore della dose indietro fino a quando il contatore della dose non mostra 0.

- Se le occorre un numero di dosi di insulina maggiore di quelle rimaste nella penna, può suddividere la dose in due penne.

⚠ **Faccia molta attenzione a calcolare il numero corretto se suddivide la dose.**
Se non è sicuro, inietti la dose completa utilizzando una penna nuova. Se suddivide la dose in modo errato, inietterà una dose troppo bassa o troppo alta di insulina, ciò può portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso.

⚠ **Altre informazioni importanti**

- **Porti sempre con sé la penna.**

- **Porti sempre con sé una penna in più e aghi nuovi**, in caso dovesse perdere o danneggiare la penna o gli aghi.

- Tenga sempre la penna e gli aghi **fuori dalla vista e dalla portata degli altri,** specialmente dei bambini.

- **Non condivida mai la penna** e gli aghi con altre persone. Ciò può portare infezioni crociate.

- **Non condivida mai** la penna con altre persone. Il medicinale può essere pericoloso per la loro salute.

- Occorre **prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi usati** per ridurre il rischio di lesione da aghi e infezioni crociate.

**Manutenzione della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso incorretto o improprio uso può causare dosaggi errati, che possono portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso .

- **Non lasci la penna in auto** o in altri luoghi dove possa surriscaldarsi o diventare troppo fredda.

- **Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.**

- **Non lavi, immerga o lubrifichi la penna.** Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.

- **Non faccia cadere la penna** e non la faccia urtare contro superfici dure.
  Se la fa cadere o se sospetta un problema, colleghi un nuovo ago e verifichi il flusso dell'insulina prima dell'iniezione.

- **Non cerchi di riempire nuovamente la penna.** Quando è vuota, deve essere gettata.

- **Non cerchi di riparare** o smontare la penna.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia**
insulina degludec

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**
– Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
– Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
– Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
– Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**


## 1. Che cos'è Tresiba e a cosa serve

Tresiba è un'insulina basale ad azione prolungata chiamata insulina degludec. E' usata per trattare il diabete mellito negli adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi Tresiba aiuta l'organismo a ridurre il livello di zucchero nel sangue. Tresiba è un'insulina basale ad azione molto prolungata, chiamata insulina degludec. Tresiba si somministra una volta al giorno. Tresiba ha un effetto prolungato di riduzione dello zucchero nel sangue, quindi, quando non può seguire la dose regolare programmata, può variare l'orario di somministrazione da un giorno all'altro (vedere paragrafo 3 per 'Flessibilità negli orari di somministrazione'). Tresiba può essere usato con medicinali insulinici prandiali ad azione rapida.
Nel diabete mellito di tipo 2, Tresiba può essere usato in combinazione con compresse per il diabete o con medicinali antidiabetici iniettabili, oltre che con insulina.
Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere sempre usato in combinazione con medicinali insulinici prandiali ad azione rapida.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Tresiba

**Non usi Tresiba:**
- se è allergico all'insulina degludec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (vedere paragrafo 6).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tresiba. Faccia particolare attenzione:
- Bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) – se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso, segua le indicazioni per la glicemia bassa nel paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati ".
- Alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) – se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto, segua le indicazioni per la glicemia alta nel paragrafo  4 'Possibili effetti indesiderati ".

- Trasferimento da altri medicinali insulinici – può essere necessario cambiare la dose di insulina se si passa da un altro tipo, marca, o produttore di insulina. Si rivolga al medico.
- Pioglitazone usato con insulina, vedere 'Pioglitazone' qui di seguito.
- Disturbo agli occhi – il miglioramento rapido nel controllo della glicemia può portare ad un temporaneo peggioramento dei disturbi oculari. Se si verificano problemi agli occhi si rivolga al medico.
- Si assicuri di usare il giusto tipo di insulina – controlli sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare accidentali confusioni tra i diversi dosaggi di Tresiba così come con altri medicinali insulinici.

Se non vede bene, vedere il paragrafo 3 'Come usare Tresiba'.

**Bambini e adolescenti**
Tresiba può essere usato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi. Non vi è esperienza nell'uso di Tresiba in bambini al di sotto di 1 anno di età.

**Altri medicinali e Tresiba**
Informi il medico, o il farmacista l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue; questo potrebbe significare la necessità di un cambiamento della dose di insulina.

Di seguito sono elencati i medicinali più comuni che potrebbero influire sul trattamento insulinico.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se usa:
- altri medicinali per il diabete (orali e iniettabili)
- sulfonammidi – per le infezioni
- steroidi anabolizzanti, ad esempio il testosterone
- beta-bloccanti – per la pressione sanguigna alta. Potrebbero rendere difficile riconoscere i segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso (vedere paragrafo 4 per 'Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso').
- acido acetilsalicilico (e altri salicilati) ,– per il dolore e la febbre lieve
- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) – per la depressione
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) – per alcune patologie cardiache o pressione sanguigna alta.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se usa:
- danazolo – per l'endometriosi
- contraccettivi orali – pillole per il controllo delle nascite
- ormoni tiroidei – per i problemi della tiroide
- ormone della crescita – per il deficit di ormone della crescita
- glucocorticoidi, come il 'cortisone' – per l'infiammazione
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina – per l'asma
- tiazidi – per la pressione sanguigna alta o l'eccessiva ritenzione idrica.

Octreotide e lanreotide – usati per il trattamento di una malattia rara caratterizzata da un'eccessiva produzione di ormone della crescita (acromegalia). Potrebbero aumentare o diminuire il suo livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone – medicinale antidiabetico orale usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus, che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se una qualsiasi di queste situazioni la riguarda (o se non ne è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**Tresiba con alcool**
Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Deve pertanto controllare il livello di zucchero nel sangue con frequenza maggiore a quella abituale.

**Gravidanza e allattamento**
Non è noto se Tresiba influisca sul feto durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Potrebbe essere necessario aggiustare la sua dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. Durante la gravidanza è necessario controllare accuratamente il diabete ed è particolarmente importante per la salute del bambino prevenire il livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia).

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**
Un livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia) o troppo alto (iperglicemia) può influire sulla capacità di guidare o utilizzare utensili o macchinari. Se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso o troppo alto, la capacità di concentrazione o di reazione potrebbe essere condizionata. Ciò potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri. Chieda al medico se può guidare se:
► il livello di zucchero nel sangue diventa spesso troppo basso.
► ha difficoltà a riconoscere i segni di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Tresiba**
Tresiba contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente ‘senza sodio’.

## 3. Come usare Tresiba

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l’infermiere o il farmacista.

Se è un non vendente o ha problemi alla vista e non può leggere il contatore della dose sulla penna, non utilizzi questo medicinale insulinico senza aiuto. Si faccia aiutare da una persona con una buona vista che è addestrato ad usare la penna

**Il medico deciderà insieme a lei:**
- di quanto Tresiba avrà bisogno ogni giorno
- quando controllare il livello di zucchero nel sangue e se è necessaria una dose più alta o più bassa.

**Flessibilità negli orari di somministrazione**
- Segua sempre la dose raccomandata dal medico.
- Usi Tresiba una volta ogni giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.
- Quando non è possibile assumere Tresiba alla stessa ora del giorno, può assumerlo ad un orario diverso. Verifichi che siano trascorse almeno 8 ore tra una dose e l’altra.
- Se desidera cambiare l’alimentazione abituale, chieda prima consiglio al medico, al farmacista o all’infermiere perché un cambiamento dell’alimentazione può alterare il fabbisogno insulinico.

In base al livello di zucchero nel sangue, il medico potrebbe cambiarle la dose.

Quando usa Tresiba con altri medicinali, chieda al medico se il trattamento deve essere modificato.

**Uso nei pazienti anziani (≥ 65 anni)**
Tresiba può essere usato nei pazienti anziani, ma se è anziano, potrebbe essere necessario controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

**Se ha problemi ai reni o al fegato**
Se ha problemi ai reni o al fegato potrebbe dover controllare più frequentemente il livello di zucchero

nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

**Iniezione del medicinale**
Prima di usare Tresiba Penfill per la prima volta, il medico o l'infermiere le devono mostrare come usarlo.

- ► Legga anche il manuale fornito con il dispositivo per la somministrazione di insulina.
- ► Controlli il nome e il dosaggio sull'etichetta della penna per essere sicuro che si tratti di Tresiba 100 unità/mL.

**Non usi Tresiba Penfill**

- ► In microinfusori di insulina.
- ► Se la cartuccia o il dispositivo per la somministrazione di insulina che sta usando è danneggiato. Lo restituisca al fornitore. Per ulteriori istruzioni, veda il manuale del dispositivo per la somministrazione.
- ► Se la cartuccia è danneggiata o non è stata conservata correttamente (vedere paragrafo 5 'Come conservare Tresiba').
- ► Se l'insulina non appare limpida e incolore.

**Come iniettare**

- ► Tresiba si somministra per iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- ► Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, le parti superiori delle braccia o la parte anteriore della vita (addome).
- ► Vari ogni giorno il punto all'interno dell'area in cui pratica l'iniezione per ridurre il rischio di sviluppo di noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4).

**Se usa più Tresiba di quanto deve**
Se usa troppa insulina il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi troppo (ipoglicemia), vedere i consigli nel paragrafo 4 'Livello di zucchero nel sangue troppo basso'.

**Se dimentica di usare Tresiba**
Se dimentica una dose, si inietti la dose saltata quando si accorge della dimenticanza si assicuri una distanza di almeno 8 ore tra una dose e l'altra. Se si accorge di aver dimenticato la dose precedente al momento in cui deve prendere la dose programmata, non prenda una dose doppia, ma riprenda la dose programmata giornaliera.

**Se interrompe il trattamento con Tresiba**
Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico. Se interrompe l'uso di insulina potrebbero svilupparsi un livello di zucchero nel sangue molto alto e chetoacidosi (una condizione caratterizzata da troppo acido nel sangue) vedere i consigli nel paragrafo 4 'Livello di zucchero nel sangue troppo alto'.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Con il trattamento insulinico l'ipoglicemia (livello di zucchero nel sangue troppo basso) è molto comune (può interessare più di 1 persona ogni 10). Può diventare molto grave. Se il livello di zucchero nel sangue si abbassa molto potrebbe perdere conoscenza. L'ipoglicemia grave può causare danni al cervello e mettere in pericolo di vita. Se avverte i sintomi di un un basso livello di zucchero nel sangue, intervenga immediatamente per aumentarlo. Vedere i consigli nel paragrafo "Livello di zucchero nel sangue troppo basso" sotto riportato.

Se manifesta una grave reazione allergica a Tresiba (verificatasi raramente) o a uno qualsiasi degli ingredienti di Tresiba, interrompa l'uso di Tresiba e si rivolga immediatamente a un medico. I segni di una reazione allergica grave sono:

- le reazioni localizzate si diffondono ad altre parti dell'organismo
- improvvisamente avverte uno stato di malessere e comincia a sudare
- comincia a sentirsi male (vomito)
- ha difficoltà respiratorie
- il battito cardiaco è accelerato o avverte capogiro.

Altri effetti indesiderati includono:
**Comune** *(può interessare fino a 1 persona ogni 10)*
Reazioni localizzate: possono verificarsi reazioni localizzate nel punto in cui si pratica l'iniezione. I segni possono includere: dolore, arrossamento, orticaria, gonfiore e prurito. Le reazioni di solito scompaiono entro pochi giorni. Se non scompaiono entro qualche settimana, si rivolga al medico. Se le reazioni diventano gravi, interrompa l'uso di Tresiba e si rivolga immediatamente a un medico. Per ulteriori informazioni, vedere sopra 'Reazioni allergiche gravi'.

**Non comune** *(può interessare fino a 1 persona ogni 100)*
Cambiamenti della pelle nel punto in cui pratica l'iniezione (lipodistrofia): Se si pratica l'iniezione troppo spesso nello stesso punto, il tessuto adiposo sottocutaneo si può ridurre (lipoatrofia) oppure inspessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione ogni volta può ridurre il rischio di questi cambiamenti della pelle. Se nota questi cambiamenti della pelle, informi il medico o l'infermiere. Se continua a praticarsi l'iniezione nello stesso punto, queste reazioni possono diventare più gravi e influire sulla quantità di medicinale iniettata nell'organismo dalla penna.
Gonfiore intorno alle articolazioni: all'inizio dell'uso del medicinale, l'organismo potrebbe ritenere più acqua di quanto dovrebbe. Questo effetto causa gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. In genere dura solo poco tempo.

**Raro** *(può interessare fino a 1 persona ogni 1.000)*
Questo medicinale può causare reazioni allergiche quali orticaria, gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito.

**Effetti generali del trattamento del diabete**
- Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)

**Il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo basso se:**
beve alcool; usa troppa insulina; fa più attività fisica del solito; mangia troppo poco o salta un pasto.

**Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso, che possono verificarsi all'improvviso:**
mal di testa; linguaggio confuso; battito cardiaco accelerato; sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; sensazione di malessere; molta fame; tremore oppure nervosismo o ansia; stanchezza, debolezza e sonnolenza inusuali; stato confusionale; difficoltà di concentrazione; disturbi visivi temporanei.

**Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso**
- Mangi zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, come caramelle, biscotti, succo di frutta (porti sempre con sé zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, da utilizzarsi in caso di necessità).
- Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi si riposi. Potrebbe essere necessario misurare il livello di zucchero nel sangue più di una volta, come per tutte le insuline basali il miglioramento dall'abbassamento dello zucchero nel sangue può essere ritardato.
- Attenda che i segni del livello di zucchero nel sangue troppo basso siano scomparsi o che il livello di zucchero nel sangue si sia stabilizzato, quindi continui il trattamento insulinico come al solito.

**Cosa devono fare gli altri se lei sviene**
Dica a tutte le persone con cui trascorre del tempo che è diabetico e quali potrebbero essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Spieghi loro che, nel caso in cui dovesse svenire, devono:
- girarla su un fianco
- richiedere l'immediato intervento di un medico
- **non** le devono somministrare cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione di glucagone, che deve essere effettuata solo da qualcuno che sa come usarlo.
- Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di zucchero o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza.
- Se non risponde all'iniezione di glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale.
- Se una ipoglicemia grave non viene trattata nel tempo, può causare un danno cerebrale, temporaneo o duraturo, e può anche causare la morte.

**Si rivolga al medico se:**
- il livello di zucchero nel sangue è diventato così basso da farla svenire
- ha usato un'iniezione di glucagone
- recentemente ha avuto più episodi di livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Potrebbe essere necessario modificare la dose o gli orari delle iniezioni di insulina, l'alimentazione o l'esercizio fisico.

- Livello di zucchero nel sangue troppo alto (iperglicemia)

**Il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto se:**
Mangia di più o fa esercizio fisico meno del solito; beve alcool; contrae un'infezione o la febbre; non ha usato una quantità sufficiente di insulina; continua a usare meno insulina di quella di cui ha bisogno; dimentica di usare l'insulina o interrompe l'uso di insulina senza parlarne con il medico.

**Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo alto, che abitualmente si verificano gradualmente:**
Pelle secca, arrossata; sensazione di sonnolenza o stanchezza; bocca asciutta e alito fruttato (acetone); emissione più frequente di urina; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito). Questi possono essere i segni di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi. Si tratta di un accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero. Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

**Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto**
- Misuri il livello di zucchero nel sangue.
- Controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine.
- Contatti immediatamente un medico.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico, il farmacista o l'infermiere. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Tresiba

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta di Penfill e sulla

scatola dopo ‘SCAD’. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

**Prima del primo uso**
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare.

**Dopo la prima apertura o se portata come scorta**
Non refrigerare. Se porta con sé come scorta la cartuccia Tresiba (Penfill) la tenga a temperatura ambiente (non sopra 30°C) fino a 8 settimane.

Quando non è in uso tenga sempre Tresiba Penfill nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Tresiba**
- Il principio attivo è l’insulina degludec. Ogni mL della soluzione contiene 100 unità (U) di insulina degludec. Ogni cartuccia Penfill (3 mL) contiene 300 unità (U) di insulina degludec.
- Gli altri ingredienti sono glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico, idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell’aspetto di Tresiba e contenuto della confezione**
Tresiba si presenta come una soluzione iniettabile limpida e incolore contenuata in una cartuccia (300 unità per 3 mL).

Confezione da 5 e 10 cartucce da 3 mL. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:
http://www.ema.europa.eu